

Aus der Neurologischen Klinik,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Klaus Faßbender

Korrelation der MIBG-Szintigraphie mit klinisch-vegetativen Symptomen beim Morbus Parkinson

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2014

vorgelegt von: Daniel Guidez
geb. am 23.01.1988 in Zweibrücken

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung und Summary	5
1.1 Zusammenfassung.....	5
1.2 Summary	7
2. Einleitung	9
2.1 Pathophysiologie und klinisches Erscheinungsbild des Morbus Parkinson.....	9
2.2 Diagnostik des Morbus Parkinson.....	14
2.3 Prognose und Verlauf des Morbus Parkinson	17
2.4 Eigene Fragestellung.....	17
3. Material und Methodik	18
3.1 Patienten	18
3.2 Studiendesign	21
3.3 [¹²³ I]-MIBG-Szintigraphie	21
3.4 Fragebögen	26
3.4.1 SCOPA-Aut (Scales for Outcomes in Parkinson's disease-Autonomic questionnaire)	26
3.4.2 Standardisierte vegetative Anamnese	28
3.5 Autonome Testung.....	30
3.5.1 Ewing-Orthostase-Test	30
3.5.2 Respiratorische Sinusarrhythmie	31
3.5.3 Valsalva-Manöver	32
3.6 Statistik.....	35
4. Ergebnisse.....	36
4.1 Ergebnisse der klinischen Untersuchungen und der nuklearmedizinischen Diagnostik	36
4.1.1 Auswertung des SCOPA-Aut Fragebogens.....	36
4.1.2 Auswertung der standardisierten vegetativen Anamnese	38
4.1.3 Auswertung der autonomen Testung	39
4.1.4 Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie.....	40
4.2 Korrelationen der MIBG-Szintigraphie des Gesamtkollektivs mit den klinischen Untersuchungen.....	41
4.2.1 Korrelation der MIBG-Szintigraphie mit den Ergebnissen des SCOPA-AUT Fragebogens.....	41
4.2.2 Korrelation der MIBG-Szintigraphie mit den Ergebnissen der vegetativen Anamnese	43

4.2.3 Korrelation der MIBG-Szintigraphie mit den Ergebnissen der autonomen Testung.....	44
4.3 Korrelation der MIBG-Szintigraphie unterteilt in weibliche und männliche Patienten mit den klinischen Untersuchungen.....	45
4.3.1 Korrelation der MIBG-Szintigraphie der weiblichen Patientinnen mit den klinischen Untersuchungen.....	45
4.3.2 Korrelation der MIBG-Szintigraphie der männlichen Patienten mit den klinischen Untersuchungen.....	49
4.4 Korrelation der MIBG-Szintigraphie unterteilt in Altersgruppen ≤ 64 Jahre und ≥ 65 Jahre mit den klinischen Untersuchungen	53
4.4.1 Korrelation der MIBG-Szintigraphie bei den jüngeren Patienten (mit einem Alter ≤ 64 Jahre) mit den klinischen Untersuchungen.....	53
4.4.2 Korrelation der MIBG-Szintigraphie der älteren Patienten (mit einem Alter ≥ 65 Jahre) mit den klinischen Untersuchungen	57
4.5 Korrelation der MIBG-Szintigraphie mit Themenkomplexen der vegetativen Anamnese unterteilt in Gruppen („kardial“, „periphere Erkrankungen“, „neurologisch“).....	61
4.5.1 Korrelation der MIBG-Szintigraphie des Gesamtkollektivs mit der vegetativen Anamnese unterteilt in Gruppen	62
4.5.2 Korrelation der MIBG-Szintigraphie der männlichen Patienten mit der vegetativen Anamnese unterteilt in Gruppen	63
4.5.3 Korrelation der MIBG-Szintigraphie der weiblichen Patientinnen mit der vegetativen Anamnese unterteilt in Gruppen	64
4.6 Korrelation des SCOPA-AUT Fragebogens, der vegetativen Anamnese und der autonomen Testung	65
4.6.1 Korrelation des SCOPA-AUT Fragebogens mit der vegetativen Anamnese	65
4.6.2 Korrelation des SCOPA-AUT Fragebogens mit der autonomen Testung.....	65
4.6.3 Korrelation der vegetativen Anamnese mit der autonomen Testung.....	65
5. Diskussion.....	67
5.1 Kritische Wertung der Fragestellung.....	67
5.2 Diskussion der Methodik.....	69
5.2.1 SCOPA-AUT-Fragebogen	69
5.2.2 Standardisierte vegetative Anamnese	70
5.2.3 Autonome Testung	70
5.3 Diskussion der Ergebnisse	72
5.3.1 SCOPA-AUT-Fragebogen	72
5.3.2 Standardisierte vegetative Anamnese	74
5.3.3 Autonome Testung	75
5.4 Zusammenfassung und Schlussfolgerungen	76
6. Literaturverzeichnis	78

7. Abkürzungsverzeichnis	85
8. Abbildungsverzeichnis	86
9. Tabellenverzeichnis	87
10. Publikationen	91
11. Anhang.....	92
11.1 SCOPA-AUT-Fragebogen	92
11.2 Standardisierte vegetative Anamnese	95
11.3 Klinisch-diagnostische Kriterien der UK (United Kingdom) Parkinson's Disease Society Brain Bank.....	97
12. Danksagung	99
13. Lebenslauf.....	100

1. Zusammenfassung und Summary

1.1 Zusammenfassung

Patienten, die an einem idiopathischen Parkinson-Syndrom erkrankt sind, weisen eine im Vergleich zu Gesunden signifikant reduzierte sympathische myokardiale Innervation auf. Die myokardiale sympathische Innervation wird durch die myokardiale Aufnahme des Noradrenalin-Analogons Meta-Iodo-Benzyl-Guanidin in der [¹²³I]-MIBG-Szintigraphie quantifiziert. Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom weisen eine verminderte myokardiale MIBG-Aufnahme auf, welche eine myokardiale sympathische Denervierung anzeigt.

Unser Interesse galt dem Zusammenhang zwischen dieser myokardialen sympathischen Denervierung und den klinischen Symptomen autonomer Fehlfunktionen, die bei Patienten mit Morbus Parkinson auftreten.

Methodik

Es wurden 47 Patienten (21 Frauen und 26 Männer) mit der Diagnose eines idiopathischen Parkinson-Syndroms in die Studie eingeschlossen. Alle hatten zum Untersuchungszeitpunkt bereits eine [¹²³I]-MIBG-Szintigraphie erhalten.

Zur Erfassung der autonomen Dysfunktionen und deren Symptomen verwendete ich zwei Fragebögen, den SCOPA-AUT-Fragebogen und die eigen von uns konzipierte standardisierte vegetative Anamnese, sowie die autonome Testung als klinische Untersuchungsmethode mit den drei Testverfahren Ewing-Orthostase-Test, Respiratorische Sinusarrhythmie und Valsalva-Manöver.

Ergebnisse

Die myokardiale MIBG-Aufnahme korrelierte signifikant ($p < 0,05$; Korrelationskoeffizient nach Spearman) mit verschiedenen Items des SCOPA-AUT-Fragebogens (bei den weiblichen Patienten: *Verstopfung*, *schwacher Urinstrahl*, bei den männlichen Patienten: *Gesamtergebnis des Bogens*, *Speichelfluss aus dem Mund*, *Schluckstörungen*, *Synkope*, *Verstopfung*), der standardisierten vegetativen Anamnese (bei den männlichen Patienten: *geschwollene*

Unterschenkel und Knöchel) und mit den einzelnen Tests der autonomen Testung (Gesamtkollektiv: *Gesamtergebnis der Tests, Ewing-Orthostase-Test*).

Erstaunlicherweise ergaben sich mehr signifikante Korrelationen bei den männlichen Patienten als bei den weiblichen Patienten.

Schlussfolgerung

Die verminderte myokardiale sympathische Innervation, dargestellt durch die [^{123}I]-MIBG-Szintigraphie, ist mit den klinischen Symptomen autonomer Dysfunktionen bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom assoziiert.

Dabei fanden sich bei den männlichen Patienten mehr signifikante Korrelationen als bei den weiblichen Patienten. Die Ursache für dieses geschlechterspezifische Phänomen ist unklar.

1.2 Summary

Patients with idiopathic Parkinson's disease disclose a significantly lower myocardial sympathetic innervation than healthy controls. The myocardial sympathetic innervation is quantified by the myocardial uptake of the noradrenaline analogon meta-Iodo-benzyl-guanidine (MIBG) by means of the [^{123}I] MIBG scintigraphy. In IPD patients the myocardial MIBG uptake is reduced indicating a myocardial sympathetic denervation.

We were interested whether this myocardial sympathetic denervation coincides with clinical symptoms of autonomic impairment in patients with idiopathic Parkinson's disease.

Methods

Our study included 47 patients (21 female and 26 male patients) with the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. All patients underwent a MIBG scintigraphy before the beginning of our study.

The clinical impairment of the autonomic nervous system was quantified using the SCOPA-AUT questionnaire, a standardized medical history (developed in our clinic) and the autonomic nervous system testing (including the Ewing orthostasis test, the respiratory sinus arrhythmia and the Valsalve manoeuvre).

Results

Myocardial MIBG uptake correlated significantly ($p < 0,05$; Spearman's correlation coefficient) with several items of the SCOPA-AUT scale (in female patients: *constipation*, *weak stream of urine*, in male patients: *sum score*, *saliva dribbling of the mouth*, *difficulty swallowing*, *fainting*, *constipation*), of the standardized medical history (in male patients: *swollen ankles*) and of the autonomic nervous system testing (all patients: *sum score*, *Ewing orthostasis test*).

Remarkably, we found more significant correlations in male than in female patients.

Conclusion

Reduced myocardial sympathetic innervation – as revealed by MIBG scintigraphy – is associated with clinical symptoms of autonomic impairment.

This association is more pronounced in male than in female patients. The cause of this gender-specific phenomenon is unclear.

2. Einleitung

2.1 Pathophysiologie und klinisches Erscheinungsbild des Morbus Parkinson

Anhand einer durch James Parkinson veröffentlichten Abhandlung namens „An Essay on the Shaking Palsy“ [57] erhielt der heutige Morbus Parkinson 1841 durch M. Hall den lateinischen Namen Paralysis Agitans, ins Deutsche übersetzt „Schüttellähmung“. Dieser Begriff beinhaltet bereits die wesentlichen Symptome Tremor und Hypokinese. Im deutschsprachigen Raum werden die Begriffe „idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS)“ und „Morbus Parkinson“ synonym benutzt.

Der histopathologisch wichtigste Befund beim IPS liegt im Verlust dunkel pigmentierter dopaminergener Neuronen in der Zona compacta der Substantia nigra im Mittelhirn. Diesem Verlust geht die intrazelluläre Einlagerung von Lewy-Körperchen voraus. Durch die Degeneration der dopaminergen Neuronen im Mittelhirn kommt es zu einer verminderten Dopaminproduktion im Striatum. Die ersten klinischen Symptome eines IPS treten auf, wenn mindestens 60% der dopaminergen Neurone in der Substantia nigra untergegangen sind beziehungsweise der Dopamingehalt der Substantia nigra um 80% reduziert ist [3,4]. Die Ursache für diese Degeneration dopaminergener Neurone ist nicht eindeutig geklärt. Es existieren diverse Hypothesen zur Ätiopathogenese des IPS, wonach führende Hypothesen von einem pathologischen oxidativen Stress ausgehen, welcher durch Defekte in zellulären Radikalentgiftungsmechanismen und Störungen im mitochondrialen Energiestoffwechsel erklärt wird [84]. Der Morbus Parkinson tritt sporadisch auf. Daneben existieren genetisch determinierte Parkinsonsyndrome, welche aber definitionsgemäß nicht als Morbus Parkinson betrachtet werden.

Charcot definierte Ende des 19. Jahrhunderts die bis heute gültigen motorischen Kardinalsymptome des Parkinson-Syndroms: Akinese/Hypokinese, Ruhetremor, Rigor und posturale Instabilität [10].

Die Hypokinese ist ein Kardinalsymptom des Morbus Parkinson. Sie tritt schon recht früh im Verlauf der Erkrankung auf und äußert sich durch eine Verminderung der

Bewegungsamplitude der betroffenen Seite. Das Feingefühl und die Geschicklichkeit sind mit dem Befall der oberen Extremitäten betroffen, was sich durch die veränderte Handschrift der Patienten als Mikrographie darstellen lässt. Ebenfalls zu Beginn festzustellen sind eine ausgeprägte Hypomimie und ein vermindertes Mitschwingen der Arme während des Gehens. Im Verlauf der Erkrankung kann es zu einem Nachziehen eines Beines und einem konsekutiven schlurfenden Gangbild kommen.

Die Sprache der Patienten wird leiser, was man als Hypophonie bezeichnet. Durch den Rückgang der Schluckmotorik fällt es den Patienten zunehmend schwerer ihren Speichel zu schlucken. Es kommt zu einer relativen Hypersalivation. Die typischen Startschwierigkeiten der an Morbus Parkinson erkrankten Patienten sind als Folge der zunehmenden Akinese zu deuten. Ein sogenanntes „Freezing“, also eine totale Bewegungsblockade, tritt überwiegend in einem fortgeschrittenen Stadium des IPS auf [38].

Ein weiteres Kardinalsymptom ist der Rigor. Als Rigor bezeichnet man einen charakteristischen, zähen Widerstand, welcher gleichmäßig ausgeprägt ist. Bei passiver Bewegung der entsprechenden Extremität kommt es zum sogenannten Zahnradphänomen. Dies bedeutet, dass sich die betroffene Extremität nicht fließend, sondern ruckartig („wie ein Zahnrad“) beugen und strecken lässt. Der Rigor lässt sich bannen, indem man den Patienten spiegelbildliche Bewegungen mit der kontralateralen Extremität ausführen lässt (Froment-Zeichen). Der Nackenrigor führt unter anderem zum Kopfkissenphänomen, welches das fehlende Absinken des Kopfes der Patienten im Liegen beschreibt [38].

Das wohl bekannteste und charakteristischste Kardinalsymptom des IPS ist der Tremor, welcher allerdings – vor allem im Anfangsstadium der Erkrankung – auch fehlen kann [58]. Es kann sowohl ein Ruhetremor als auch zusätzlich ein Haltetremor vorhanden sein. Als klassischer Tremor liegt ein Ruhetremor vor, welcher bei völliger muskulärer Entspannung der betreffenden Extremität auftritt und durch eine gesteigerte geistige Aktivität, wie zum Beispiel Rückwärtszählen oder Rechnen, verstärkt wird. Der Ruhetremor sistiert bei Anspannung der betreffenden Extremität. Die Frequenz des Tremors beim IPS beträgt vier bis sechs Hz (= Hertz), also vier bis sechs Schläge pro Sekunde [38].

Das vierte und letzte Kardinalsymptom ist die posturale Instabilität, synonym Störung der posturalen Reflexe. Als posturale Reflexe bezeichnet man die Ausgleichsbewegungen eines

Menschen bei einer Gleichgewichtstörung, z. B. durch unerwartete Bodenwellen beim Gehen oder Anstoßen durch einen Untersucher. In späteren Stadien der Erkrankung äußert sich diese Störung der posturalen Reflexe als spontane Gang- und Standunsicherheit, wohingegen zu Beginn der Erkrankung eine passive Einwirkung als sogenannte Provokationstestung nötig ist. Diese Provokationstestung kann ein leichter Zug an den Schultern der Patienten sein, welcher entweder nach hinten oder nach vorne gerichtet ist. Der Untersucher stellt sich während der gesamten Testung hinter beziehungsweise vor den Patienten um einem Gleichgewichtsverlust mit nachfolgendem Sturz vorzubeugen. Die pathologische Auslenkung der Patienten mit mehreren Stabilisierungsschritten nach vorne oder hinten wird als Retro- beziehungsweise Propulsion bezeichnet. Ist die Erkrankung weiter fortgeschritten, ist der Patient nicht mehr in der Lage, die Auslenkung mit Stabilisierungsschritten auszugleichen, und würde ohne Hilfe stürzen [38].

Neben diesen genannten motorischen Kardinalsymptomen finden sich beim IPS auch zahlreiche nicht-motorische Symptome, welche häufig nicht unmittelbar erkannt werden. Zu den nicht-motorischen Symptomen gehören unter anderem die psychischen beziehungsweise neuropsychiatrischen Symptome.

Eine Stimmungslabilität und Überempfindlichkeit sind häufig auftretende Symptome beim IPS. Das Denken der betroffenen Patienten ist oftmals langsamer als beim gesunden Menschen. Die als Anhedonie bezeichnete Freudlosigkeit, Ängste und depressive Symptome sind bei vielen Patienten mit Morbus Parkinson vorhanden. Man geht beim IPS von einer Prävalenz von 40 Prozent für Angststörungen und 35 Prozent für eine klinisch signifikante Depression aus [14,61]. Es wird vermutet, dass die Entstehung von Angststörungen und Depressionen aus der mangelnden dopaminergen und noradrenergen Innervation des limbischen Systems resultiert [62].

In Zusammenhang mit der Grunderkrankung tritt auch eine Reduktion des Gedächtnisses, insbesondere des Erinnerungsvermögens für verbale und bildliche Informationen, auf. Die Prävalenz einer Demenz beim idiopathischen Parkinson-Syndrom zeigt eine erhebliche Streuung zwischen fünf und 80 Prozent. Nach Hely et al. [25] sind nach 20 Jahren Krankheitsverlauf über 80 Prozent der überlebenden Patienten dement. Wohingegen Riedel et al [63] von einer Spannweite der Prävalenz von 25 bis 50 Prozent sprechen.

Bei Männern, bei älteren Patienten sowie bei Patienten die stärker und länger ausgeprägte Parkinson-Symptome aufweisen, tritt eine Demenz häufiger auf [29,64].

Im Falle der beim IPS auftretenden Demenz handelt es sich um eine subkortikale Demenz. Das Ausmaß der Störungen schwankt bei erhaltener Einsicht. Es bilden sich eine Apathie, eine Bradyphrenie, eine reduzierte Problemlösungsfähigkeit, visuell-räumliche Störungen und eine Beeinträchtigung der exekutiven Funktionen aus. Gedächtnisstörungen sind im Gegensatz dazu weniger beeinträchtigt [55]. Halluzinationen, Illusionen und Delirien sind unter Therapie mit Dopaminagonisten zahlreicher und werden oftmals durch diese verursacht. Etwa 40 Prozent der Patienten, vor allem Patienten mit einer kognitiven Einschränkung oder Demenz, beschreiben diese Beschwerden [21].

Zu den nicht-motorischen Symptomen zählen auch die vegetativen Symptome, die im Mittelpunkt dieser Arbeit stehen. Vegetative Symptome sind bei Patienten mit IPS häufig anzutreffen. Das Spektrum vegetativer Symptome ist vielfältig und ist Thema zahlreicher Studien. Häufig sind Blasenfunktionsstörungen. Das Zurückhalten des Urins ist erschwert bis hin zum unwillkürlichen Urinabgang. Dieser imperative Harndrang ist gekoppelt an eine Pollakisurie, welche die Patienten vor allem in der Nacht stark beeinträchtigt und sie zu häufigem Wasserlassen zwingt [31,68].

Neben den Blasenfunktionsstörungen finden sich auch gastrointestinale Beschwerden. Patienten berichten von Obstipation, sowie davon, beim Stuhlgang verstärkt pressen zu müssen. Gelegentlich kommt es auch zum unwillkürlichen Abgang von Stuhl. Zusätzlich wird von einem raschen Völlegefühl während dem Essen berichtet [13]. Weiterhin können Schluckstörungen auftreten, welche die Nahrungsaufnahme von festen Speisen für die Patienten erheblich erschweren. Oftmals falsch interpretiert wird das Austreten von Speichel aus dem Mund der Patienten. Dieser Speichelfluss resultiert aus den Schluckstörungen der Patienten, wofür hauptsächlich die Hypokinesie verantwortlich ist. Es wird also nicht zu viel Speichel produziert. Vielmehr kann die normale Speichelmenge, die produziert wird, kann vom Patient schlechter geschluckt werden [32,79].

Eine vermehrte Schweißproduktion kann sowohl tagsüber als auch nachts auftreten. Die ebenfalls durch das autonome Nervensystem gesteuerte Pupillenreaktion ist beim IPS auch beeinträchtigt, woraus eine erhöhte Lichtempfindlichkeit resultiert [82].

Ein sehr großes Problem im alltäglichen Leben der Patienten stellt die orthostatische Hypotension dar. Das autonome Nervensystem reagiert auf den orthostatischen Blutdruckabfall beim Wechsel vom Liegen in den Stand durch Vasokonstriktion der peripheren Gefäße infolge einer vermehrten Aktivität des Sympathikus. Diese Gegenregulation ist bei IPS-Patienten oft stark vermindert. Die Folge ist ein orthostatischer Blutdruckabfall, welcher sich beispielsweise in Schwindel und Synkopen äußert. Als Gegenmaßnahme bleibt den Patienten häufig nur das langsame Aufstehen, das Tragen von Stützstrümpfen, um die Rezirkulation des Blutes zu ermöglichen, oder die Einnahme von Sympathomimetika [1,42,46].

Die Frage nach einer erektilen Dysfunktion der männlichen Patienten stellt sich beim idiopathischen Parkinson-Syndrom recht häufig. In unserer Studie wurde dieser Aspekt der Erkrankung allerdings nicht berücksichtigt. Ungefähr zwei Drittel der männlichen Patienten weisen eine erektile Dysfunktion auf. Zusätzlich kommt es zu einem Rückgang der Libido, auch das Erleben von Orgasmen kann ausbleiben [56].

2.2 Diagnostik des Morbus Parkinson

Die Diagnose des idiopathischen Parkinson-Syndroms (IPS) erfolgt klinisch. Den klinischen Diagnosekriterien liegen die „United Kingdom Parkinson’s disease society brain bank clinical diagnostic criteria“, in Kurzform „UK-Bain-Bank-Kriterien“, [27] zugrunde, die Diagnose erfolgt schrittweise: Grundlage für die Diagnose ist als erster Schritt eine Kombination aus einer Bradykinese und einem der folgenden Symptome Rigor, 4-6/s-Ruhetremor oder eine posturale Instabilität. Der zweite Schritt beruht auf der Berücksichtigung von Ausschlusskriterien, welche im Anhang nachzulesen sind. Im dritten Schritt geht es um supportive Kriterien des Morbus Parkinson. Von diesen insgesamt acht supportiven Kriterien müssen drei oder mehr erfüllt sein, um die Diagnose letztendlich zu sichern.

Zur Quantifizierung der Parkinsonsymptome wurde 1987 die sogenannte Unified Parkinson’s Disease Rating Scale, kurz UPDRS, entwickelt [19]. Aufgrund ihrer hohen Reliabilität und Validität ist die UPDRS scale eine der am meisten verbreiteten klinischen Testskalen. Es werden nicht nur die aktuellen Parkinsonsymptome erfasst, sondern auch der Grad der Behinderung des Patienten durch das Hoehn und Yahr Stadium und durch die Schwab- und England-Skala [22,59].

Es gibt einige Untersuchungen, welche die klinische Diagnose eines idiopathischen Parkinsonsyndroms stützen und insbesondere zur Abgrenzung gegenüber differentialdiagnostisch ähnlichen Krankheitsbildern beitragen [78]: Zu den pharmakologischen Untersuchungsmethoden gehören der L-Dopa- und der Apomorphintest. Diese einfachen diagnostischen Methoden beruhen auf dem Ansprechen der Patienten auf die orale Gabe von 200 Milligramm L-Dopa in Kombination mit einem Decarboxylasehemmer oder der subkutanen Injektion von 1,5 bis fünf Milligramm Apomorphin nach 24-stündiger Vorbehandlung mit 3 x 20 Milligramm Domperidon. Das negative Ergebnis dieser beiden Tests ist keinesfalls der Beweis für den Ausschluss eines idiopathischen Parkinson-Syndroms, allerdings sollten differentialdiagnostische Überlegungen angestellt werden. Spezifität und Sensitivität beider Tests sind miteinander vergleichbar [28].

Eine Reihe von bildgebenden Untersuchungen können ebenso zur Diagnostik herangezogen werden: Eine Möglichkeit bietet die Single-Photon-Emissions-Computertomographie

(SPECT) mit dem mit radioaktivem Jod [^{123}I] markierten Tracer Fluoropropyl-2-beta-carbomethoxy-3-beta-4-iodophenyl-nortropan, kurz [^{123}I]-FP-CIT-SPECT, auch Dopamin-Transporter-Scan (DaTSCAN) genannt. FP-CIT bindet mit hoher Affinität an präsynaptische Dopamin-Reuptake-Transporter. Beim Morbus Parkinson ist die Dichte der nigrostriatalen Dopamin-Reuptake-Transporter und damit die Wiederaufnahme des Dopamins in die präsynaptische Zelle pathologisch reduziert. Weiterhin ist die Dopaminsynthese im präsynaptischen Neuron beeinträchtigt. Das verminderte Vorkommen dieser Transporter wird durch das [^{123}I]-FP-CIT-SPECT visualisiert und quantifiziert. Die [^{123}I]-FP-CIT-SPECT weist eine hohe Sensitivität für das Vorliegen eines IPS auf [5,74,75].

Eine weitere diagnostische Option ist die Durchführung einer sogenannten IBZM-SPECT. Der hierfür verwendete radioaktiv markierte Tracer ist das ^{123}I -Iodo-Benzamid, kurz IBZM genannt. Im Vergleich zur [^{123}I]-FP-CIT-SPECT bindet das IBZM an den postsynaptischen striatalen D2-Rezeptoren und objektiviert deren Anzahl. Diese Untersuchung dient der Unterscheidung des idiopathischen Parkinson-Syndroms von atypischen Parkinson-Syndromen. Beim idiopathischen Parkinson-Syndrom liegt eine normale oder erhöhte IBZM-Bindung vor, wohingegen bei der Multisystematrophie oder der Progressiven supranukleären Blickparese (PSP) erniedrigte striatale Bindungswerte gefunden werden. Eingenommene Dopaminergika zur Therapie des Morbus Parkinson müssen bis zu zwei Wochen vor der Untersuchung abgesetzt werden [2,38].

Die nuklearmedizinische Untersuchung, welche in dieser Studie genutzt wurde und auf der daher der Fokus dieser Arbeit liegt, ist die [^{123}I]-Meta-Iodo-Benzyl-Guanidin-Szintigraphie, oder auch kurz [^{123}I]-MIBG-Szintigraphie. Die [^{123}I]-MIBG-Szintigraphie quantifiziert die Wiederaufnahme von Noradrenalin durch Noradrenalin-Transporter in den postganglionären adrenergen Neuronen. Zur Darstellung kommen Organe mit erhöhter sympathischer Aktivität wie die Nebennieren, Leber, Herz und Speicheldrüsen. Für die Diagnostik auf ein IPS wird die Noradrenalin-Wiederaufnahme im Myokard herangezogen, quantifiziert durch den Quotienten MIBG-Aufnahme des Myokards / MIBG-Aufnahme des Mediastinums. Das Mediastinum dient als Referenzregion. Dieser Quotient wird auch heart-to-mediastinum ratio – oder kurz H/M ratio – genannt. Der Grenzwert für diesen Quotienten liegt bei 1,79. Die myokardiale Noradrenalin-Wiederaufnahme – als Korrelat der sympathischen myokardialen Innervation korreliert mit der H/M ratio. Je niedriger sich die H/M ratio errechnet, desto

stärker ist die sympathische Innervation des Herzens beeinträchtigt. Eine reduzierte H/M ratio und somit eine beeinträchtigte sympathische Innervation des Myokards sind typische Befunde beim IPS [9,11,26,47,54,69,70,73,76,83]. Eine ausführliche Beschreibung der Untersuchung folgt in 3.3.

2.3 Prognose und Verlauf des Morbus Parkinson

Prognose und Verlauf der Erkrankung sind variabel. Grundsätzlich sind alle Erkrankungen, welche als Parkinson-Syndrome zusammengefasst werden können, progredient. Lediglich einige medikamenteninduzierte Parkinson-Syndrome weisen die Möglichkeit einer Rückbildung auf. Der Krankheitsverlauf ist sehr unterschiedlich. Wie schnell die Krankheit fortschreitet und welche Symptome oder Befunde für oder gegen eine schnelle Progression sprechen ist noch unklar.

Beobachtet wurde bisher, dass Patienten, die in einem höheren Alter an einem Parkinson-Syndrom erkranken, in der Regel auch eine schnellere Progression der Erkrankung erleiden. Ebenso sind die kognitiven Einschränkungen bei diesen Patienten häufig stärker ausgeprägt als bei Patienten, welche in einem jüngeren Alter erkranken [30]. Für eine bessere Prognose stehen das initiale Auftreten eines Ruhetremors und eine deutliche Asymmetrie der motorischen Symptome. Bei Auftreten einer Demenz ist die Prognose deutlich schlechter [16,40]. Die Lebenserwartung von Parkinsonpatienten ist beim Auftreten einer Demenz verkürzt. Die Lebenserwartung von Parkinsonpatienten, die zeitlebens keine Demenz entwickeln, ist normal. Häufige Todesursachen sind das Auftreten einer Pneumonie oder einer Kachexie [15].

2.4 Eigene Fragestellung

Die vorliegende Arbeit korreliert die Integrität der myokardialen sympathischen Innervation – quantifiziert durch die MIBG-Szintigraphie – mit dem Auftreten und Ausmaß vegetativer Dysfunktionen, welche als Begleiterscheinungen beim IPS auftreten können. Das Auftreten und das Ausmaß vegetativer Dysfunktionen werden durch den SCOPA-AUT-Fragebogen [80], eine eigens konzipierte standardisierte vegetative Anamnese und eine apparative klinisch-autonome Testung mit Ewing-Orthostase-Test, Valsava-Manöver und der respiratorischen Sinusarrhythmie erfasst.

3. Material und Methodik

3.1 Patienten

Die Datenerhebung fand im Zeitraum von Oktober 2011 bis Juli 2012 in der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikum des Saarlandes statt. Untersucht wurden 47 Patienten mit der Diagnose eines Morbus Parkinson (= idiopathischen Parkinson-Syndrom, Alter 65 ± 8 Jahre, Mittelwert \pm Standardabweichung, 20 Frauen, 27 Männer, Tabelle 1). Voraussetzung für die Studienteilnahme war eine bereits durchgeführte MIBG-Szintigraphie. Die Diagnose des Morbus Parkinson wurde durch einen auf dem Gebiet der Bewegungsstörungen erfahrenen Facharzt für Neurologie zum Zeitpunkt der MIBG-Szintigraphie gestellt und bei der Datenerhebung überprüft.

Verschlüsselung	Alter	Geschlecht	H&Y	Parkinsontyp	H/M ratio
AlBe	73	m	2	T	1,30
BaKa	65	w	1,5	AR	1,73
BiRo	66	w	3	AR	1,20
BrGa	56	w	2	ART	1,30
DaSi	71	w	3	AR	2,57
DeWo	53	m	1	ART	1,81
DeSi	51	w	1	T	1,41
EdGu	62	w	4	ART	1,40
EiWe	59	m	3	ART	2,37
ElEr	70	w	1	ART	1,47
ElJo	60	m	1	T	1,43
FrUd	74	m	1	AR	1,23
FrRo	77	w	3	AR	1,75
FrUr	75	w	2	ART	1,13
GeOt	84	m	1	AR	1,89
GeRa	63	m	1	AR	1,00
GrMa	75	m	3	ART	1,13
GrOt	73	m	2	ART	1,28
HaKl	65	m	2	AR	1,17
HeRe	59	m	1	T	1,79
HeMa	57	w	1	AR	1,47
HiHe	67	m	3	AR	1,20
JuFr	73	m	3	ART	0,90
KaJo	48	m	2	AR	1,24
MaWo	63	m	1	AR	1,40
MoUr	62	w	1	ART	1,31
MuKa	78	m	2	ART	1,20
NeGu	57	w	3	T	1,29
OtRe	70	m	2	ART	1,19

PeKu	55	m	1	ART	1,38
PfRo	51	m	1,5	T	1,61
RaGe	58	m	1	ART	1,15
RiGu	59	m	1	T	1,53
ScAl	49	m	4	AR	1,60
ScFr	62	w	1	AR	2,10
ScMa	64	m	1	ART	2,82
ScUw	61	m	3	AR	2,60
ScLu	77	w	1	T	2,38
ScWe	67	m	1	ART	1,53
StGe	70	w	3	ART	1,10
StHe	70	w	1	AR	1,12
WaJo	69	w	2	ART	1,30
WaRo	74	m	1	AR	1,09
WeGe	73	w	1	T	2,09
ZaOl	60	w	kA	kA	1,11
ZeJu	62	m	1	AR	1,21
ZuUt	69	w	4	AR	1,00

Tabelle 1: Patienten mit Morbus Parkinson, welche an der Studie teilnahmen. H&Y = Hoehn und Yahr-Stadium (Hoehn und Yahr 1967), T = Tremordominanz-Typ, AR = akinetisch-rigider Typ, ART = Äquivalenz-Typ, H/M ratio = heart-to-mediastinum ratio in der MIBG-Szintigraphie, kA = keine Angabe.

3.2 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine Querschnittsstudie, bei der alle Patienten als Voraussetzung zur Studienteilnahme bereits eine MIBG-Szintigraphie durchlaufen haben. Das Ziel der Studie war die Nachuntersuchung des Patientenkollektivs mittels drei verschiedener Messinstrumente. Bei diesen Messinstrumenten handelt es sich um den SCOPA-AUT-Fragebogen, um eine eigens von uns konzipierte standardisierte vegetative Anamnese und um eine klinische Untersuchung mittels einer standardisierten autonomen Testung (Ewing-Orthostase-Test, respiratorische Sinusarrhythmie, Valsalva-Manöver).

3.3 [^{123}I]-MIBG-Szintigraphie

Alle Patienten durchliefen vor der Studie eine MIBG-Szintigraphie. Meta-Iodo-Benzyl-Guanidin (MIBG) ist ein pharmakologisch inaktives Noradrenalin-Analogon, welches kompetitiv mit Noradrenalin um die in der Zellmembran postganglionärer adrenerger Neurone befindlichen Noradrenalin-Transporter konkurriert. Auf Grund seiner Affinität zu sympathischen Nervenendigungen reichert es sich vor allem in Organen mit hoher sympathischer Aktivität – Nebennieren, Leber, Milz, Herz und Speicheldrüsen [48] – an. Das MIBG wurde mit dem radioaktiven Isotop 123-Iod (^{123}I) markiert. Vor der MIBG-Szintigraphie mussten die Patienten für insgesamt 7 Tage (3 Tage vor der Untersuchung, am Untersuchungstag und 3 Tage nach der Untersuchung) Natriumperchlorat einnehmen, um eine Aufnahme des radioaktiven Jods durch die Schilddrüse zu vermeiden.

Zu Beginn der nuklearmedizinischen Untersuchung wurde [^{123}I]-MIBG (Firma Amersham, Amersham Buchler, Braunschweig, Deutschland) mit einer spezifischen Aktivität von 259 bis 370 MBq/mg intravenös injiziert. Die injizierten Dosen lagen zwischen 180 und 250 MBq. Mittels planarer Ganzkörper-Szintigraphie in anteriorer-posteriorer Ausrichtung wurde einmal 15 Minuten nach MIBG-Injektion (frühes Bild) und vier Stunden (spätes Bild) nach MIBG-Injektion je eine Aufnahme gemacht. Eingesetzt wurde eine Doppelkopf-Gamma-Kamera (Siemens Multispect, MS 2), welche mit niederenergetischen, hochauflösenden Kollimatoren ausgestattet ist. Die frühe Aufnahme nach 15 Minuten spiegelt hauptsächlich den Einstrom des [^{123}I]-MIBG in den Zwischenzellraum der Neurone im Herzmuskelgewebe wider,

wohingegen die späte Aufnahme nach vier Stunden für die weitere Auswertung herangezogen wurde.

Für die Messung der MIBG-Anreicherung wurden die interessierenden Areale – hier das Myokard und das Mediastinum (letzteres als Referenzregion) – mit einer „region of interest“ (ROI)-Technik computergesteuert eingegrenzt (konturiert). Für das obere Mediastinum als Referenzregion wurde eine rechtwinklige Konturierung, für das Myokard eine den Myokardgrenzen angepasste Konturierung vorgenommen. Zwecks Quantifizierung der myokardialen MIBG-Anreicherung – und damit der myokardialen sympathischen Funktion – wurde der Quotient $[\text{Pixel im Myokard} = \text{MIBG-Anreicherung im Myokard}] / [\text{Pixel im oberen Mediastinum} = \text{MIBG-Anreicherung im oberen Mediastinum}]$ – die sogenannte heart-to-mediastinum ratio (H/M ratio) gerechnet. Im Falle einer hohen MIBG-Aufnahme im Bereich des Myokards entsteht ein höherer Quotient. Umgekehrt resultiert bei verminderter MIBG-Aufnahme im Bereich des Myokards ein niedrigerer Quotient. Der hiesige untere Normwert (Mittelwert – 2 Standardabweichungen) beträgt 1,79 [73].

Die folgenden 3 Abbildungen zeigen eine unauffällige MIBG-Szintigraphie bei einem Patienten ohne Parkinsonsyndrom und zwei MIBG-Szintigraphien mit pathologischen Ergebnissen bei bekanntem Morbus Parkinson.

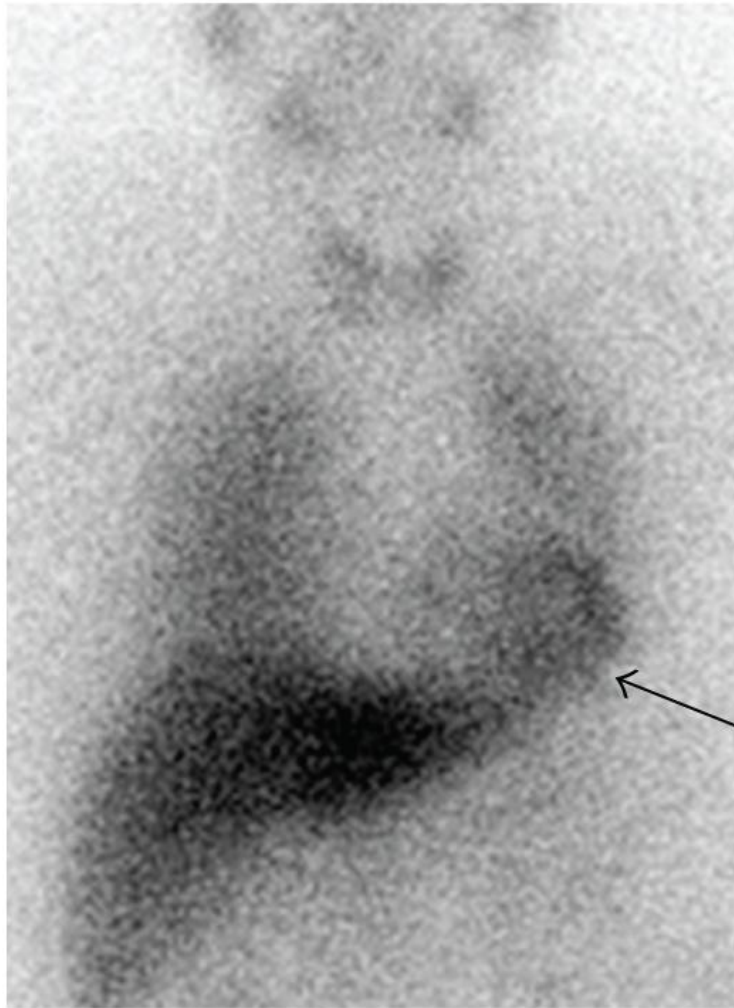


Abbildung 1: MIBG-Szintigraphie bei einem Patienten ohne Parkinsonsyndrom, 64 Jahre. Anterior-Posterior Ansicht. Vier Stunden nach intravenöser Applikation von [^{123}I]-MIBG zeigt sich eine intensive myokardiale MIBG-Aufnahme (Schwarzer Pfeil). Quelle: Spiegel et al. 2010 [72].

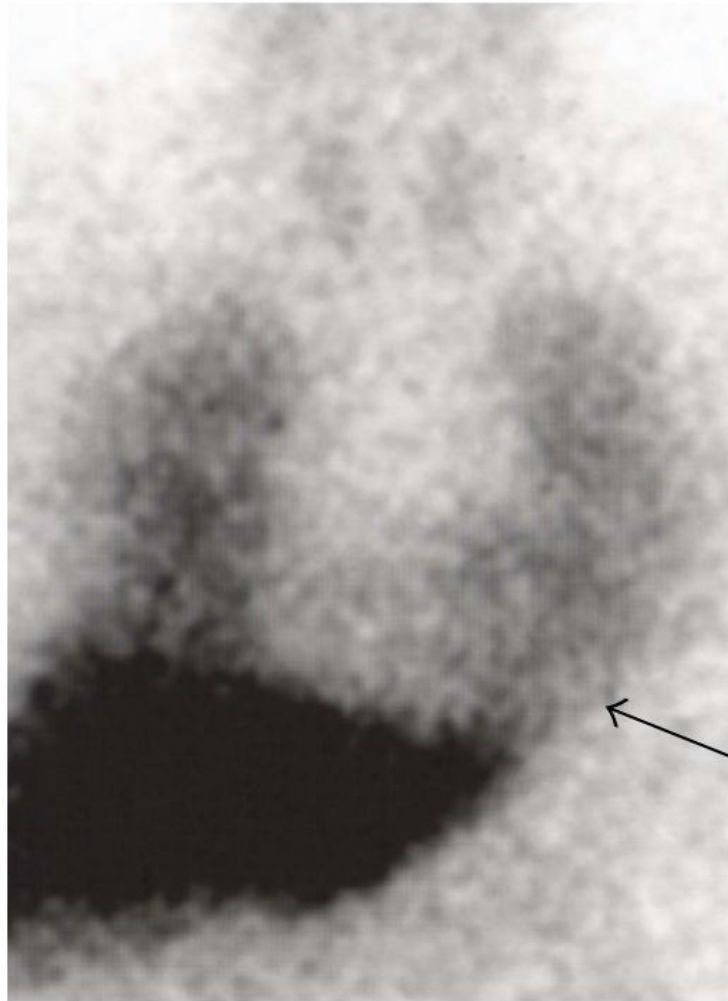


Abbildung 2: MIBG-Szintigraphie bei einem Patienten mit Morbus Parkinson, 62 Jahre, Tremordominanz-Typ, Hoehn & Yahr Stadium I. Die MIBG-Aufnahme ist deutlich sichtbar, aber pathologisch vermindert (Schwarzer Pfeil). Quelle: Spiegel et al. 2010 [72].

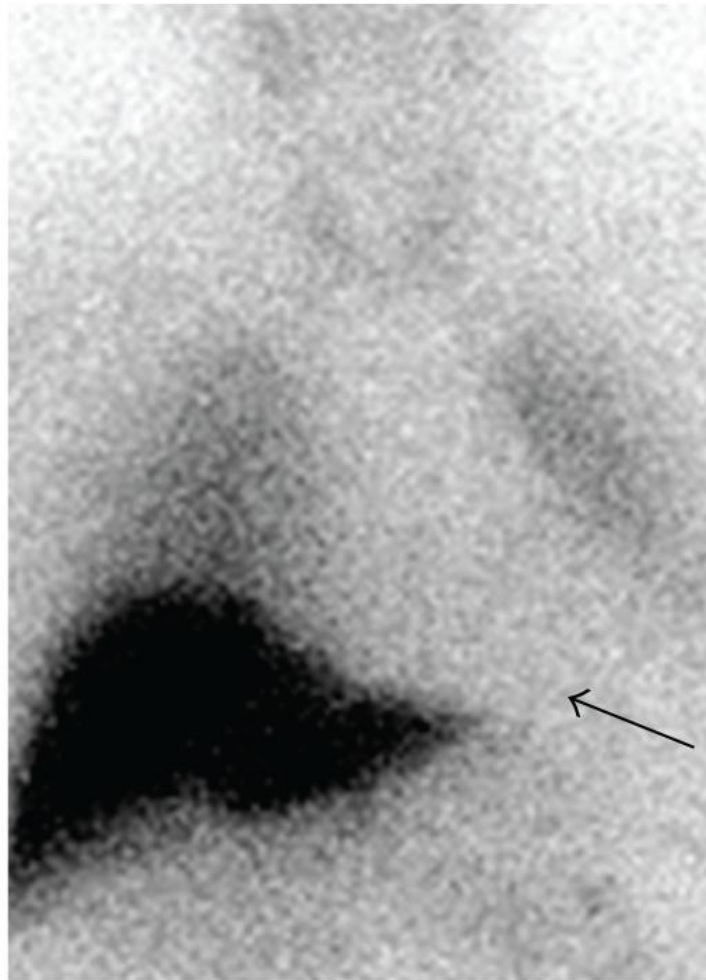


Abbildung 3: MIBG-Szintigraphie bei einem Patienten mit Morbus Parkinson, 65 Jahre, akinetisch-rigider Typ, Hoehn & Yahr Stadium I. Es ist kaum eine myokardiale MIBG-Aufnahme zu sehen (Schwarzer Pfeil). Quelle: Spiegel et al. 2010 [72].

3.4 Fragebögen

Im Vordergrund standen die klinisch-vegetativen Symptome, die mit dem Morbus Parkinson einhergehen. Zur Objektivierung und Quantifizierung dieser Beschwerden wurden zwei Fragebögen verwendet: einerseits der von Visser et al. [80] entwickelte Fragebogen SCOPA-Aut (Scales for Outcomes in Parkinson's Disease – Autonomic questionnaire, Anhang 1) und eine eigens für diese Studie konzipierte standardisierte vegetative Anamnese (Anhang 2). Im Folgenden werden diese Erhebungsinstrumente ausführlich erläutert.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit ist darauf hinzuweisen, dass sprachlich nur die männliche Form von Patient verwendet wird und nicht explizit zwischen männlichen und weiblichen Patienten unterschieden wird. Lediglich bei der Beschreibung des SCOPA-Aut muss gezielt unterteilt werden in Patienten und Patientinnen.

3.4.1 SCOPA-Aut (Scales for Outcomes in Parkinson's disease-Autonomic questionnaire)

Die Erkrankung Morbus Parkinson wurde jahrelang hauptsächlich über motorische Beeinträchtigungen definiert. Es wurde jedoch nach und nach erkannt, dass eine Vielzahl weiterer Symptome mit der Erkrankung einhergehen, unter anderem kognitive Leistungseinschränkung, Stimmungslage, Schlafverhalten, aber auch ein breites Spektrum an autonomen Beeinträchtigungen. Um das Ausmaß dieser autonomen Beeinträchtigungen zu erfassen, wurde der SCOPA-Aut Fragebogen (Anhang 1) entwickelt, welcher autonome Beeinträchtigungen in verschiedenen Organsystemen erfragt.

Der Fragebogen besteht aus insgesamt 25 Einzelitems, welche sich in Untergruppen zusammenfassen lassen. Diese Untergruppen umfassen den gastrointestinalen Bereich (7 Items), den urologischen Bereich (6 Items), den kardiovaskulären Bereich (3 Items), den thermoregulatorischen Bereich (4 Items), den pupillomotorischen Bereich (1 Item), sowie den Bereich für sexuelle Funktionsstörungen (2 Items für die männlichen Patienten, 2 Items für die weiblichen Patienten). Jedes dieser Einzelitems muss durch eine Abschätzung der Häufigkeit der Symptome beantwortet werden. Als Antwortmöglichkeiten stehen „nie“, „manchmal“, „regelmäßig“ oder „immer“ zur Auswahl, welchen in aufsteigender Reihenfolge Punkte von 0 bis 3 zugeordnet werden.

Die Fragen 1 bis 7 stellen den gastrointestinalen Bereich dar. Abgefragt werden bestehende Schluckbeschwerden, unwillkürlicher Speichelfluss, Sättigungsgefühl, Verstopfung und unwillkürlicher Stuhlabgang.

Die Fragen 8 bis 13 decken den urologischen Bereich ab. Probleme, den Urin zurück zu halten, unwillkürlicher Urinabgang, dauerhafter Harndrang, Schwäche des Urinstrahls und nächtliches Wasserlassen sind die zentralen Aspekte. Als Besonderheit gibt es hier die Antwortmöglichkeit „Gebrauch eines Blasenkatheters“, welche mit der Vergabe von drei Punkten bewertet wird.

Die Fragen 14 bis 16 drehen sich um den kardiovaskulären Bereich und fragen ein eventuell bestehendes Schwindelgefühl oder Leeregefühl beim Aufstehen und beim längeren Stehen sowie eine aufgetretene Ohnmacht ab.

Die Fragen 17, 18, 20 und 21 widmen sich dem thermoregulatorischen Bereich, in dem nach vermehrtem Schwitzen tagsüber und nachts, sowie genereller Überempfindlichkeit gegenüber Wärme oder Kälte gefragt wird.

Die Frage 19 ist die einzige Frage aus dem pupillomotorischen Bereich und beschreibt die Empfindlichkeit der Augen bei hellem Licht.

Die Fragen 22 bis 25 bilden den Schluss mit dem Bereich für sexuelle Funktionsstörungen. Es wird bei den Männern nach Impotenz und der Unfähigkeit zur Ejakulation gefragt. Bei den Frauen nach vaginaler Trockenheit sowie nach Schwierigkeiten, einen Orgasmus zu bekommen.

Auch in diesem Fall gibt es eine zusätzliche Antwortmöglichkeit namens „nicht zutreffend“, welche im Falle von sexueller Inaktivität anzukreuzen ist und mit 3 Punkten bewertet wird.

Zusätzlich zu den 25 regulären Items gibt es noch zwei Zusatzitems. Zum einen die Frage 23a, welche in den Bereich der sexuellen Funktionsstörungen der männlichen Patienten einzugruppieren ist und nach der Einnahme von Medikamenten gegen Erektionsstörungen fragt. Zum anderen die Frage 26, die von beiden Geschlechtern zu beantworten ist, und eingenommene Medikation gegen „Verstopfung“, „Blasenprobleme“, „Bluthochdruck“ oder „andere Symptome“ erfragt. Diese beiden Zusatzfragen sind lediglich mit „Ja“ oder „Nein“ zu beantworten und werden dementsprechend mit 1 oder 0 Punkten gewertet.

Dies ergibt eine mögliche Punktespanne von 0 bis 69, ohne die jeweiligen Zusatzfragen.

Anhand dieser Punktespanne lässt sich die Schwere der autonomen Fehlfunktionen abschätzen. Je höher die Punktzahl, umso stärker die Beeinträchtigung der autonomen Funktionen [80].

In der vorliegenden Studie wurde auf den Bereich der sexuellen Funktionsstörungen verzichtet. Es ergibt sich somit eine erreichbare Punktzahl von 63, summiert mit der Zusatzfrage Nummer 26 eine Gesamtpunktzahl von 64 Punkten.

3.4.2 Standardisierte vegetative Anamnese

Bei der eigens für diese Studie entworfenen standardisierten vegetativen Anamnese handelt es sich um einen Fragebogen, welcher aus 11 Items besteht (Anhang 2). Diese Items sollen dazu dienen, die Komorbiditäten der Studienteilnehmer und eine mögliche Korrelation mit der MIBG-Szintigraphie zu erfassen.

In der standardisierten vegetativen Anamnese gibt es wie im bereits beschriebenen SCOPA-Aut-Fragebogen zwei verschiedene Fragentypen. Der eine Fragentyp bietet die Antwortmöglichkeiten „nie“, „selten“, „manchmal“, „regelmäßig“ und „immer“, welche mit aufsteigender Reihenfolge von 0 bis 4 Punkten bewertet werden (Fragen 2, 3, 4, 6). Der andere Fragentyp kann lediglich mit „ja“ oder „nein“ beantwortet werden, wobei im Falle einer Bejahung zusätzliche Informationen auszufüllen sind. Die Antwort „ja“ wird mit 1 Punkt, die Antwort „nein“ wird mit 0 Punkten bewertet (Fragen 1, 5, 7, 8, 9, 10, 11).

Der Fragebogen besteht zum einen aus Einzel-Items, welche einzeln für sich betrachtet werden müssen, zum anderen aus Items, die sich zu Gruppen zusammenfassen lassen. Die Einzel-Items finden sich in den Fragen 1, 5 und 11 wieder.

Frage 1 fragt nach einer bereits bekannten Herzerkrankung des Patienten, was besonders wichtig ist um mögliche Ursprünge von Abweichungen im H/M-Ratio der durchgeführten MIBG-Szintigraphie festzustellen. Die genaue Erkrankung ist vom Patienten in das dafür vorgesehene Feld einzutragen.

Frage 5 bezieht sich auf eine diagnostizierte Fehlfunktion einer Herzklappe und ob diese, falls vorhanden, bereits operativ behandelt wurde. Erfragt wird ebenfalls, welche Herzklappe genau betroffen ist und wann der Zeitpunkt der Operation war.

Frage 11 dient dazu, die aktuelle Medikation des Patienten zu erfassen, sowohl parkinsonspezifische als auch anderweitige Wirkstoffe, wie z.B. Medikamente gegen Bluthochdruck, Obstipation oder Schmerzmittel.

Die restlichen 8 Items wurden in die 3 Untergruppen „kardial“, „periphere und vaskuläre Erkrankungen“ und „neurologisch“ unterteilt.

Die Gruppe „kardial“ beinhaltet die Fragen 2, 3 und 4.

Frage 2 fragt nach Atemnot oder Brustschmerz (auch als Druckgefühl unter dem Brustbein beschrieben) und zielt auf eine Angina pectoris-Symptomatik ab. Falls diese Beschwerden bestehen, kann der Patient zusätzlich angeben, ob diese bei starker Belastung, leichter Belastung oder bereits in Ruhe auftreten. Frage 3 bezieht sich eine mögliche Ödembildung im Bereich der Füße oder der Unterschenkel, die durch auffallende Umfangszunahme charakterisiert ist.

Frage 4 deckt den Bereich Herzrhythmusstörungen ab, was durch den Patienten in der Regel als Herzstolpern wahrgenommen wird.

Die Gruppe „periphere und vaskuläre Erkrankungen“ beinhaltet die Fragen 6, 7 und 10.

Frage 6 befasst sich mit dem Blutdruck der Patienten. Es wird zwischen einem zu hohen und einem zu tiefen Blutdruck unterschieden.

Frage 7 handelt von der sogenannten „Schaufensterkrankheit“ = Claudicatio intermittens und fragt nach Schmerzen in den Beinen, vor allem nach längeren Gehstrecken. Bei vorhandener Symptomatik kann der Patient die Gehstrecke, bis zum Zeitpunkt zu dem Schmerzen auftreten, eintragen.

Frage 10 fragt nach einem bereits bestehenden Diabetes mellitus.

Die Gruppe „neurologisch“ beinhaltet die Fragen 8 und 9.

Frage 8 erfasst einen bereits aufgetretenen Schlaganfall oder eine Verengung eines Hirngefäßes und den genauen Zeitpunkt der Erkrankung.

Frage 9 erfragt eine bereits stattgefundene Hirnblutung und deren genauen Zeitpunkt.

Es kann eine maximale Punktzahl von 23 Punkten erreicht werden.

Je höher die Punktzahl, umso stärker ausgeprägt sind die Erkrankungen der vegetativen Anamnese.

3.5 Autonome Testung

Die computergesteuerte autonome Testung wurde mit Hilfe des FAN® -Gerätes (Typ FAN 3.2 pro) der Firma Schwarzer durchgeführt. Die hier durchgeführte autonome Testung setzt sich aus drei Teilen zusammen: dem Ewing-Orthostase-Test, der respiratorischen Sinusarrhythmie (RSA) und dem Valsalva-Manöver. Im Folgenden werden diese Untersuchungen näher beschrieben.

3.5.1 Ewing-Orthostase-Test

Der Ewing-Orthostase-Test ist eine Kombination von Ewing-Test und Orthostase-Test, welcher den orthostatischen Blutdruckabfall sowie die Änderung der Herzfrequenz nach dem Aufstehen aus der liegenden Position bestimmt. Vor Untersuchungsbeginn wurden den Patienten zur Erfassung von Herzfrequenz und Blutdruck ein 6-Kanal-Elektrokardiogramm und eine automatische Blutdruckmanschette (Typ Bosotron 2) angelegt, die beide mit dem FAN®-Gerät verbunden sind und mittels eines Laptops aufgezeichnet wurden [7].

Vor Beginn der Messung sollten die Patienten bereits 10 Minuten liegen, um aussagekräftige Ruhewerte zu erhalten [81]. Der Ewing-Test misst die Änderung der Herzfrequenz unmittelbar nach dem Aufstehen. Initial kommt es zu einer Blockade des Parasympathikus und dem konsekutiven Überwiegen des Sympathikus mit Anstieg der Herzfrequenz bis zum 15. Herzschlag nach Beginn des Standes (postural). Diese posturale Tachykardie wird aber schon nach einigen Sekunden durch eine vagale Reaktivierung gehemmt und geht in eine relative Bradykardie über, welche bis zum 30. Herzschlag postural anhält [17,18]. Die Ewing-Ratio beschreibt das Ausmaß dieser Frequenzänderung und repräsentiert den Quotienten des längsten RR-Intervalls, welches in etwa um den 30. Schlag postural auftritt, und des kürzesten RR-Intervalls, welches in etwa um den 15. Schlag postural auftritt [44]. Durch die kontinuierliche EKG-Ableitung wird dieser Quotient automatisch berechnet.

$$\text{Ewing-Ratio} = \frac{RR_{\text{max}30}}{RR_{\text{min}15}}$$

Der Orthostase-Test misst die Änderung des systolischen und diastolischen Blutdrucks beim Übergang vom Liegen in den Stand. Nach dem Aufstehen verschiebt sich ungefähr ein Drittel des thorakalen Blutvolumens auf Grund der Schwerkraft in die untere Körperhälfte. Dies führt zu einer verminderten Vorlast und somit zu einem verminderten Füllungsdruck des Herzes bei gleichzeitigem hydrostatischem Druckabfall am Aortenbogen und am Karotissinus [34]. Normalerweise reguliert die sympathisch-noradrenerge Gegenregulation mit Engstellung der Gefäße (Vasokonstriktion) den Blutdruck beim Übergang vom Liegen in den Stand innerhalb von 1-2 Minuten auf den Ausgangswert [81]. Diese Regulation ist bei Patienten mit Morbus Parkinson häufig beeinträchtigt [8,53].

Die eigentliche Messung dauert zehn Minuten mit jeweils fünfminütigen Abschnitten. In den ersten fünf Minuten liegen die Patienten, während FAN® einmal pro Minute den Blutdruck automatisch misst und kontinuierlich die Herzfrequenz im Elektrokardiogramm aufzeichnet. Die Blutdruckwerte werden ebenfalls im System gespeichert. Nach fünf Minuten fordert man den Patienten auf, so zügig wie möglich und ohne fremde Hilfe, aufzustehen. Nun muss der Patient weitere fünf Minuten stehen, in denen jede Minute erneut der Blutdruck gemessen und die Herzfrequenz kontinuierlich aufgezeichnet wird. Mit Beendigung dieses zweiten Abschnitts ist auch die Gesamtmessung beendet. Nach Speicherung der Ergebnisse ermittelt das Programm den orthostatischen Blutdruckabfall und die Ewing-Ratio.

3.5.2 Respiratorische Sinusarrhythmie

Physiologisch liegt beim jungen gesunden Menschen eine respiratorische Sinusarrhythmie vor. Beim langsamen und tiefen Einatmen erhöht sich der intrathorakale Druck, was einen gesteigerten Blutrückfluss zum Herzen zur Folge hat. Dieser gesteigerte Rückfluss führt zu einer erhöhten Vorlast und damit zu einer erhöhten Volumenbelastung des Herzens. Das Herzminutenvolumen wird über einen Anstieg der Herzfrequenz erhöht. Beim Ausatmen sinkt im Gegenzug der intrathorakale Druck und der damit verbundene Blutrückfluss. Somit senkt sich die Vorlast und das Herzminutenvolumen wird durch eine Verringerung der Herzfrequenz reduziert. Insgesamt kommt es zu einer sinusförmigen Schwankung der Herzfrequenz, die hauptsächlich über parasympathische kardiale Nerven vermittelt ist [34]. Diese physiologische atemabhängige Herzfrequenzänderung nimmt mit zunehmendem Alter und eingeschränkter Funktion des autonomen Nervensystems ab.

Zu Beginn der Messung wird dem sich in Ruhe befindenden, liegenden Patienten ein elastischer Brustgurt angelegt, der die Atemexkursionen messen soll, die dann vom FAN®-Gerät registriert werden. Die über einen Metallarm mit dem Gerät verbundene Feedback-Box wird so ausgerichtet, dass der Patient sie während der gesamten Messung stets im Blick behält. An dieser Feedback-Box befinden sich zwei Reihen mit mehreren Leuchtdioden, welche in der linken Reihe durch ein rhythmisches Auf- und Absteigen dem Patienten einen Atemrhythmus von 6 Atemzügen pro Minute vorgeben. Die rechte Reihe dient der optionalen Anzeige der Patientenatmung, die für diese Untersuchung nicht benötigt wurde. Die Herzfrequenz wird kontinuierlich über ein 6-Kanal-Elektrokardiogramm aufgezeichnet [17,23,65].

Nach drei Minuten und insgesamt 18 Atemzyklen ist die Messung beendet. Zur Quantifizierung der Herzfrequenzschwankung werden die RR-Differenz, also die Differenz zwischen längstem und kürzestem RR-Intervall ($RR_{\max} - RR_{\min} = \text{Expiration-Inspiration-Differenz}$), sowie der RR-Quotient aus längstem und kürzestem RR-Intervall ($RR_{\max}/RR_{\min} = \text{Expiration-Inspiration-Quotient}$) berechnet. In Abhängigkeit davon können der Variationskoeffizient (coefficient of variation = VC) und der RMSSD (= root mean square of successive differences) aller RR-Intervalle bestimmt werden [23].

3.5.3 Valsalva-Manöver

Beim Valsalva-Manöver wird dem liegenden Patienten ein 6-Kanal-Elektrokardiogramm angelegt, mit dessen Hilfe die Herzfrequenz kontinuierlich überwacht und aufgezeichnet wird. Eine Messung des Blutdrucks ist zwar möglich, aber auf Grund des technischen Aufwandes und der sehr kurzen Intervalle, in denen sich der Blutdruck ändert, nicht notwendig. Bei dieser Untersuchung muss der Patient mit einem möglichst konstanten Druck von 40 mmHg über eine Zeitspanne von 15 Sekunden in ein Mundstück pusten, welches mit dem FAN®-Gerät verbunden ist. Die dadurch entstandenen unterschiedlichen Druckverhältnisse führen zu einer Änderung der Herzfrequenz [17].

Um es dem Patienten zu erleichtern, seinen aufgewandten Atemdruck konstant zu halten, wird die über einen Metallarm verbundene Feedback-Box im Sichtfeld des Patienten ausgerichtet. Die linke Reihe Leuchtdioden zeigt den optimalen Druck von 40 mmHg an, der vom

Patienten aufzubringen ist. Die rechte Reihe zeigt den momentanen Druck während der Expiration an, der vom Patienten erreicht wird. Insgesamt dauert die Untersuchung zweieinhalb Minuten. Zu Beginn sind beide Reihen der Leuchtdioden ausgeschaltet. In den ersten 60 Sekunden muss der Patient normal und entspannt atmen, das Mundstück sollte jedoch nahe am Mund gehalten werden um einen möglichst schnellen Übergang zu ermöglichen. Nach einer Minute erscheint die Reihe der linken Leuchtdioden und gibt dem Patienten somit das Kommando zur tiefen Inspiration und anschließend konstanten Expiration über eine Zeitspanne von 15 Sekunden (Valsalva-Manöver). Danach erlöschen beide Reihen wieder. Der Patient soll die letzten 75 Sekunden weiter normal und entspannt atmen.

Die Änderung der Herzfrequenz wird konstant gemessen und als sogenannte Valsalva-Ratio wiedergegeben. Dieser Quotient beschreibt das Verhältnis von längstem RR-Intervall innerhalb von 30 Sekunden nach Ende des Manövers zu dem kürzesten RR-Intervall innerhalb oder unmittelbar nach den ersten 5 Sekunden nach dem Manöver [23,46].

Die Änderung von Herzfrequenz und Blutdruck unterteilt sich in fünf verschiedene Phasen.

Phase 0: Durch die tiefe Inspiration zu Beginn des Manövers kommt es zu einem Abfall des arteriellen Drucks und einer kompensatorischen Steigerung der Herzfrequenz und des peripheren Gefäßwiderstandes mit konsekutiver Erhöhung des Blutdrucks.

Phase 1: Die anschließende forcierte Expiration und der somit steigende intrathorakale Druck bedingen einen weiter steigenden Blutdruck, welcher auf die vermehrte Durchblutung peripherer Arterien und intrathorakaler Blutgefäße zurückzuführen ist. Konsekutiv kommt es zu einem Abfall der Herzfrequenz und des Blutdrucks.

Phase 2: Der erhöhte intrathorakale Druck führt zu einem verminderten venösen Rückfluss zum Herzen und einem verminderten Auswurfvolumen des linken Ventrikels. Der damit verbundene mechanische Blutdruckabfall initiiert einen starken kompensatorischen Reflex durch arterielle Barorezeptoren, welcher durch einen Anstieg der Herzfrequenz und des peripheren venösen Widerstandes nahezu den Ausgangswert des Blutdrucks wiederherstellt.

Phase 3: Mit Beendigung des Valsalva-Manövers kommt es mit dem plötzlichen Abfall des intrathorakalen Drucks zu einem gleichzeitigen Abfall des arteriellen Blutdrucks. Ein Reflex der arteriellen Barorezeptoren und der pulmonalen Mechanorezeptoren steigert die bereits bestehende Tachykardie und periphere Vasokonstriktion aus Phase 2 weiterhin.

Phase 4: Bei gleichbleibender erhöhter totaler peripherer Resistenz, zunehmender diastolischer Füllung und steigendem Auswurfvolumen des Herzens kommt es zu einem starken Anstieg des arteriellen Blutdrucks, dem sogenannten „Overshoot“ (= Überschuss). Die arteriellen Barorezeptoren und pulmonalen Mechanorezeptoren führen reflektorisch zu einer Bradykardie. Daraus resultiert ein signifikanter Blutdruckabfall, der jedoch noch einige Zeit im Vergleich zum Ausgangswert erhöht bleibt [41].

Der reaktive Abfall der Herzfrequenz in Phase 1 und 4 ist auf den parasympathischen Teil des vegetativen Nervensystems zurück zu führen. Der Anstieg der Herzfrequenz in Phase 2 und 3 ist Ausdruck einer sympathischen Regulation [34].

Innerhalb eines Tages nach der Untersuchung mittels [^{123}I]-MIBG-Szintigraphie wurde eine MIBI-Spect (Methoxy-Isobutyl-Isonitrit) mit ^{99m}Tc -Sestamibi (MIBI, Cardiolite, Bristol Myers Squibb, 500 MBq) zur Darstellung der myokardialen Ruheperfusion durchgeführt. Diese Untersuchung dient dem Ausschluss einer myokardialen Minderperfusion, die eine Beeinflussung der [^{123}I]-MIBG-Szintigraphie zur Folge haben kann [73].

3.6 Statistik

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit der Software „GraphPad Prism“ (Version 5.03, GraphPad Software, Inc, La Jolla, CA 92037 USA) und „Microsoft Excel“ (Version 14.0.6112.5000 (32 Bit), 2010, Microsoft Corporation, Redmond USA).

Zunächst wurde eine Gesamttabelle der verschlüsselten Patientendaten erstellt. In dieser Tabelle sind die Gesamtergebnisse und die Ergebnisse der einzelnen Items und Testverfahren des SCOPA-AUT-Fragebogens, der standardisierten vegetativen Anamnese und der autonomen Testung enthalten, sowie der H/M ratio der durchgeführten [^{123}I]-MIBG-Szintigraphie.

Die Gesamttabelle wurde dann in das Statistik-Programm „GraphPad Prism“ übertragen und dort die jeweiligen Korrelationen zwischen dem Ergebnis der [^{123}I]-MIBG-Szintigraphie und den Ergebnissen der Fragebögen und der klinisch durchgeführten autonomen Testung berechnet.

Die Berechnung der Normalverteilung erfolgte an Hand des Shapiro-Wilks-Tests.

Unter Berücksichtigung der Normalverteilung wurden dann die parametrischen Daten mittels des Korrelationskoeffizienten nach Pearson und die nichtparametrischen Daten mittels des Korrelationskoeffizienten nach Spearman berechnet.

Als Signifikanzniveau wählte ich $p < 0,05$.

4. Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der klinischen Untersuchungen und der nuklearmedizinischen Diagnostik

4.1.1 Auswertung des SCOPA-Aut Fragebogens

Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse des SCOPA-AUT Fragebogens im untersuchten Patientenkollektiv. Es wurden das Gesamtergebnis und die einzelnen Fragen berücksichtigt. Die maximal erreichbare Punktzahl des Gesamtergebnisses, welche eine maximal mögliche Beeinträchtigung klinisch-vegetativer Funktionen anzeigen würde, lag bei 64 Punkten. Minimum und Maximum geben die minimalen und maximalen von den Patienten erreichten Punktzahlen an. Zusätzlich wurden der Mittelwert und die Standardabweichung (SD) errechnet. Je höher die Punktzahl ist, desto stärker ist das klinische Symptom ausgeprägt.

n = 47	max. Punktzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert ± SD
SCOPA-AUT	64	3	39	18,77 ± 8,422
Gesamtergebnis				
Frage 1	3	0	2	0,38 ± 0,57
Frage 2	3	0	3	1,04 ± 0,90
Frage 3	3	0	2	0,08 ± 0,35
Frage 4	3	0	3	0,76 ± 1,08
Frage 5	3	0	3	1,27 ± 1,33
Frage 6	3	0	3	1,44 ± 1,17
Frage 7	3	0	1	0,04 ± 0,20
Frage 8	3	0	3	1,31 ± 1,12
Frage 9	3	0	3	0,74 ± 0,79
Frage 10	3	0	3	0,63 ± 0,81
Frage 11	3	0	3	0,87 ± 1,17
Frage 12	3	0	3	1,23 ± 0,81
Frage 13	3	0	3	2,10 ± 1,04
Frage 14	3	0	3	0,97 ± 1,05
Frage 15	3	0	3	0,46 ± 0,77
Frage 16	3	0	1	0,06 ± 0,24
Frage 17	3	0	3	0,55 ± 0,95
Frage 18	3	0	3	0,63 ± 0,96
Frage 19	3	0	3	1,29 ± 1,30
Frage 20	3	0	3	1,08 ± 1,33
Frage 21	3	0	3	0,87 ± 1,13
Frage 22	1	0	1	0,87 ± 0,33

Tabelle 2: Ergebnisse des SCOPA-AUT Fragebogens; n = 47. Die maximal erreichbare Punktzahl beträgt 64 Punkte. Je höher die Punktzahl umso stärker ausgeprägt sind die klinischen Symptome. Eine Punktzahl von 0 bedeutet „keine Symptome“.

4.1.2 Auswertung der standardisierten vegetativen Anamnese

Tabelle 3 zeigt das Ergebnis des Fragebogens der vegetativen Anamnese. Die maximal erreichbare Punktzahl liegt bei 24. Die Fragen 2, 3, 4 und 6 ergaben jeweils maximal vier Punkte. Die Fragen 1, 5, 7, 8, 9, 10 und 11 jeweils maximal einen Punkt. Minimum und Maximum geben die Mindest- bzw. Höchstzahl der von den Patienten erreichten Punkte an. Zusätzlich wurde der Mittelwert und die Standardabweichung (SD) errechnet. Je höher die erreichte Punktzahl ausfiel, umso ausgeprägter war das klinische Symptom.

n = 47	max. Punktzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert ± SD
veget. Anamnese	24	1	14	8,31 ± 3,73
Gesamtergebnis				
Frage 1	1	0	1	0,08 ± 0,28
Frage 2	4	0	4	2,10 ± 1,49
Frage 3	4	0	4	2,12 ± 1,65
Frage 4	4	0	2	0,44 ± 0,74
Frage 5	1	0	1	0,06 ± 0,24
Frage 6	4	0	4	2,35 ± 1,62
Frage 7	1	0	1	0,08 ± 0,28
Frage 8	1	0	1	0,12 ± 0,33
Frage 9	1	0	0	0,00 ± 0,00
Frage 10	1	0	1	0,06 ± 0,24
Frage 11	1	0	1	0,97 ± 0,14

Tabelle 3: Ergebnisse des Fragebogens der vegetativen Anamnese; n = 47. Die maximal erreichbare Punktzahl beträgt 24. Je höher die Punktzahl, umso stärker ausgeprägt die Symptomatik.

4.1.3 Auswertung der autonomen Testung

Die Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse der autonomen Testung. Es wurde mit einem Patientenkollektiv von $n = 44$ gerechnet, da drei Patienten auf Grund des fortgeschrittenen Krankheitsstadiums nicht in der körperlichen Verfassung waren, an dieser Untersuchung teilzunehmen. Die Testung unterteilt sich in den Ewing-Orthostase-Test, die respiratorische Sinusarrhythmie und das Valsalva-Manöver. In jedem dieser drei Tests können zwei Punkte erzielt werden. Die maximal erreichbare Punktzahl aus allen drei Tests liegt also bei sechs Punkten. Die Punktzahl hängt vom Ergebnis der Messung ab. Null Punkte bedeuten einen Normalbefund, ein Punkt einen grenzwertigen Befund und zwei Punkte einen klar pathologischen Befund. Minimum und Maximum geben die Mindest- bzw. Höchstzahl der von den Patienten erreichten Punkte an. Zusätzlich wurde der Mittelwert und die Standardabweichung (SD) errechnet. Die erreichte Punktzahl korreliert mit der Stärke der Beeinträchtigung in der autonomen Testung.

n = 44	max. Punktzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert \pm SD
Gesamtergebnis autonome Testung	6	0	5	$1,97 \pm 1,62$
Ewing-Orthostase- Test	2	0	2	$0,56 \pm 0,58$
Respiratorische Sinusarrhythmie	2	0	2	$1,18 \pm 0,99$
Valsalva-Manöver	2	0	2	$0,22 \pm 0,64$

Tabelle 4: Ergebnisse der autonomen Testung; $n = 44$. Die maximal erreichbare Punktzahl beträgt 6. Es wurden maximal 2 Punkte pro Test vergeben. Je höher die Punktzahl umso stärker ausgeprägt die Beeinträchtigung.

4.1.4 Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie

Die MIBG-Szintigraphie wurde als Grundlage der Studie bei allen 47 Patienten durchgeführt. Das Resultat der MIBG-Szintigraphie wird angegeben als dimensionsloser Quotient aus den Pixeln im Myokard, als Äquivalent für die MIBG-Anreicherung im Myokard und den Pixeln im oberen Mediastinum, als Äquivalent für die MIBG-Anreicherung im oberen Mediastinum, die heart-to-mediastinum ratio, kurz H/M ratio. Die geringste myokardiale MIBG-Anreicherung eines Patienten, ausgedrückt durch die H/M ratio, betrug 0,9. Die höchste myokardiale MIBG-Anreicherung eines Patienten belief sich auf 2,82. Der Mittelwert (\pm Standardabweichung) der H/M ratio über alle Patienten betrug 1,49 (\pm 0,45). Der Mittelwert liegt somit deutlich unter dem an einem Normalkollektiv ermittelten Grenzwert von 1,79.

4.2 Korrelationen der MIBG-Szintigraphie des Gesamtkollektivs mit den klinischen Untersuchungen

Zunächst werden die Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie des Gesamtkollektivs ($n = 47$) mit den einzelnen klinischen Untersuchungen - SCOPA-AUT Fragebogen, vegetative Anamnese und autonome Testung - korreliert.

Drei Patienten konnten auf Grund des fortgeschrittenen Hoehn und Yahr-Stadiums nicht an der autonomen Testung teilnehmen. Für die Korrelation zwischen MIBG-Szintigraphie und autonomer Testung wird deshalb auf ein Patientenkollektiv von $n = 44$ zurückgegriffen.

Die MIBG-Ergebnisse sind zwar normalverteilt ($p = 0,5737$, Shapiro-Wilk normality test), aber auf Grund der ordinalen Skala des SCOPA-AUT Fragebogens, der vegetativen Anamnese und der autonomen Testung wurde mit dem Korrelationskoeffizienten nach Spearman gerechnet.

4.2.1 Korrelation der MIBG-Szintigraphie mit den Ergebnissen des SCOPA-AUT Fragebogens

Die Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie des Gesamtkollektivs ($n = 47$) mit dem Gesamtergebnis des SCOPA-AUT Fragebogens sowie mit den einzelnen Items ist in Tabelle 5 dargestellt. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen dem Ergebnis der MIBG-Szintigraphie und Frage 18 „Hatten Sie im vergangenen Monat nachts stark geschwitzt?“ ($r = 0,3691$; $p = 0,0107$) des SCOPA-AUT Fragebogens. Weiterhin zeigten sich zwei nahezu signifikante Korrelationen zwischen dem Ergebnis der MIBG-Szintigraphie und den Fragen 12 „Mussten Sie im vergangenen Monat innerhalb von 2 Stunden nach dem letzten Wasserlassen erneut Wasser lassen?“ ($r = -0,2833$; $p = 0,0537$) und 13 „Mussten Sie im vergangenen Monat nachts Wasser lassen?“ ($r = -0,2569$; $p = 0,0813$).

n = 47		
Korrelationen der MIBG-Szintigraphie mit dem SCOPA-AUT Gesamtergebnis und den Einzelitems	Korrelationskoeffizient r (Spearman)	p-Wert
MIBG – SCOPA-AUT Gesamtergebnis	-0,0693	0,6431
MIBG – Frage 1	-0,1198	0,4225
MIBG – Frage 2	-0,1820	0,2208
MIBG – Frage 3	0,1251	0,4021
MIBG – Frage 4	0,0632	0,6728
MIBG – Frage 5	-0,1551	0,2980
MIBG – Frage 6	-0,0237	0,8739
MIBG – Frage 7	0,0233	0,8763
MIBG – Frage 8	-0,2607	0,0767
MIBG – Frage 9	-0,1156	0,4389
MIBG – Frage 10	-0,0591	0,6930
MIBG – Frage 11	0,1718	0,2482
MIBG – Frage 12	-0,2833	0,0537
MIBG – Frage 13	-0,2569	0,0813
MIBG – Frage 14	0,0841	0,5741
MIBG – Frage 15	0,1514	0,3096
MIBG – Frage 16	-0,1220	0,4141
MIBG – Frage 17	0,1696	0,2544
MIBG – Frage 18	0,3691	0,0107
MIBG – Frage 19	-0,1184	0,4281
MIBG – Frage 20	0,1271	0,3947
MIBG – Frage 21	0,0369	0,8055
MIBG – Frage 22	-0,1646	0,2690

Tabelle 5: Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie mit dem Gesamtergebnis des SCOPA-AUT Fragebogens und den Einzelitems; n = 47. In der linken Spalte sind die jeweiligen Korrelationen aufgelistet. Die mittlere und rechte Spalte enthalten den Korrelationskoeffizienten und den p-Wert. Als signifikant gelten Korrelationen mit einem p-Wert < 0,05 (rot markiert). Als nahezu signifikant gelten Korrelationen bei denen p-Wert < 0,1 (grün markiert).

4.2.2 Korrelation der MIBG-Szintigraphie mit den Ergebnissen der vegetativen Anamnese

Im Folgenden werden in der Tabelle 6 die Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie des Gesamtkollektivs ($n = 47$) mit dem Gesamtergebnis der vegetativen Anamnese sowie mit den einzelnen Items korreliert.

n = 47		
Korrelationen der MIBG-Szintigraphie mit dem Gesamtergebnis der vegetativen Anamnese und den Einzelitems	Korrelationskoeffizient r (Spearman)	p-Wert
MIBG – vegetative Anamnese Gesamt	-0,0980	0,5119
MIBG – Frage 1	-0,1293	0,3862
MIBG – Frage 2	-0,1689	0,2564
MIBG – Frage 3	-0,0506	0,7355
MIBG – Frage 4	0,0120	0,9362
MIBG – Frage 5	-0,0481	0,7479
MIBG – Frage 6	-0,1579	0,3003
MIBG – Frage 7	0,0843	0,5730
MIBG – Frage 8	0,3056	0,0367
MIBG – Frage 9	-	-
MIBG – Frage 10	0,1476	0,3220
MIBG – Frage 11	0,1522	0,3070

Tabelle 6: Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie mit dem Gesamtergebnis der vegetativen Anamnese und den Einzelitems; $n = 47$. Als signifikant gelten Korrelationen mit einem p-Wert $< 0,05$. Als nahezu signifikant gelten Korrelationen mit einem p-Wert $< 0,1$.

Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen dem Ergebnis der MIBG-Szintigraphie und der Frage 8 „Hatten Sie schon einmal einen Schlaganfall oder eine Verengung eines Hirngefäßes?“ ($r = 0,3056$; $p = 0,0367$) der vegetativen Anamnese. Es zeigten sich sonst keine weiteren Korrelationen. Frage 9 „Hatten Sie jemals eine Hirnblutung?“ wurde von allen Patienten mit „Nein“ beantwortet und daher ausschließlich mit 0 Punkten bewertet. Es konnte keine Korrelation berechnet werden.

4.2.3 Korrelation der MIBG-Szintigraphie mit den Ergebnissen der autonomen Testung

Die Berechnung der Korrelationen der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie des angepassten Kollektivs ($n = 44$) mit dem Gesamtergebnis der autonomen Testung sowie den einzelnen Tests ist in Tabelle 7 zusammengefasst.

n = 44		
Korrelationen der MIBG-Szintigraphie mit dem Gesamtergebnis der autonomen Testung und den einzelnen Tests	Korrelationskoeffizient r (Spearman)	p-Wert
MIBG – autonome Testung Gesamt	-0,4255	0,0040
MIBG – Ewing-Orthostase-Test	-0,3849	0,0099
MIBG – Respiratorische Sinusarrhythmie	-0,2968	0,0504
MIBG – Valsalva-Manöver	-0,2313	0,1308

Tabelle 7: Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie mit dem Gesamtergebnis der autonomen Testung und den einzelnen Tests; $n = 44$. Als signifikant gelten Korrelationen mit einem p-Wert $< 0,05$. Als nahezu signifikant gelten Korrelationen mit einem p-Wert $< 0,1$.

Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen dem Ergebnis der MIBG-Szintigraphie und dem Gesamtergebnis der autonomen Testung ($r = -0,4255$; $p = 0,0040$) sowie dem Ewing-Orthostase-Test ($r = -0,3849$; $p = 0,0099$).

Eine nahezu signifikante Korrelation besteht zwischen dem Ergebnis der MIBG-Szintigraphie und der Respiratorischen Sinusarrhythmie ($r = -0,2968$; $p = 0,0504$).

Zwischen dem Ergebnis der MIBG-Szintigraphie und dem Valsalva-Manöver ließ sich keine signifikante Korrelation nachweisen.

4.3 Korrelation der MIBG-Szintigraphie unterteilt nach weiblichen und männlichen Patienten mit den klinischen Untersuchungen

Um mögliche geschlechtsspezifische Signifikanzen zu erkennen, wurden die Befunde bei den 20 Patientinnen und den 27 Patienten separat betrachtet. Die Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie sind in beiden Gruppen nicht-normalverteilt. Deshalb wurden alle Korrelationen mit dem Korrelationskoeffizient nach Spearman berechnet. Alle Tabellen sind auch hier gleich aufgebaut. In der linken Spalte sind die jeweiligen Korrelationen aufgelistet. Die mittlere und rechte Spalte enthalten den Korrelationskoeffizienten und den p-Wert. Die rot markierten p-Werte stellen signifikante Korrelationen dar. Die grün markierten p-Werte stellen nahezu signifikante Korrelationen dar.

4.3.1 Korrelation der MIBG-Szintigraphie der weiblichen Patienten mit den klinischen Untersuchungen

4.3.1.1 Korrelation der MIBG-Szintigraphie mit den Ergebnissen des SCOPA-AUT Fragebogens

Tabelle 8 listet die Ergebnisse der Korrelationen der MIBG-Szintigraphie bei den Patientinnen (n = 20) mit dem Gesamtergebnis des SCOPA-AUT Fragebogens sowie mit den einzelnen Items auf. Es zeigten sich signifikante positive Korrelationen zwischen dem Ergebnis der MIBG-Szintigraphie und den Fragen 6 „Mussten Sie im vergangenen Monat beim Stuhlgang stark pressen?“ ($r = 0,4492$, $p = 0,0469$) und 11 „War im vergangenen Monat der Urinstrahl schwach?“ ($r = 0,6224$, $p = 0,0034$). Nahezu signifikante positive Korrelationen zeigten sich beim Gesamtergebnis des SCOPA-AUT Fragebogens ($r = 0,4072$, $p = 0,0748$) und der Frage 18 „Hatten Sie im vergangenen Monat nachts stark geschwitzt?“ ($r = 0,4430$, $p = 0,0505$). Bemerkenswerterweise waren die errechneten Korrelationen jeweils positiv, das heißt mit zunehmend höherer myokardialer MIBG-Anreicherung nahmen die klinischen Symptome zu. Frage 22 „Hatten Sie im vergangenen Monat Medikamente eingenommen für: a. Verstopfung? b. Blasenprobleme? c. Blutdruck? d. andere Symptome“ wurde von allen weiblichen Patienten mit „Ja“ beantwortet und somit immer mit 1 Punkt bewertet. Es ist daher nicht möglich, hier eine Korrelation zu berechnen.

n = 20		
Korrelationen der MIBG-Szintigraphie der Frauen mit dem SCOPA-AUT Gesamtergebnis und den Einzelitems	Korrelationskoeffizient r (Spearman)	p-Wert
MIBG – SCOPA-AUT Gesamtergebnis	0,4072	0,0748
MIBG – Frage 1	0,2146	0,3636
MIBG – Frage 2	0,2052	0,3855
MIBG – Frage 3	0,3517	0,1284
MIBG – Frage 4	0,2415	0,3050
MIBG – Frage 5	0,1127	0,6361
MIBG – Frage 6	0,4492	0,0469
MIBG – Frage 7	0,2588	0,2706
MIBG – Frage 8	-0,2748	0,2410
MIBG – Frage 9	-0,1175	0,6217
MIBG – Frage 10	0,1782	0,4523
MIBG – Frage 11	0,6224	0,0034
MIBG – Frage 12	-0,2609	0,2665
MIBG – Frage 13	-0,2004	0,3970
MIBG – Frage 14	0,2779	0,2355
MIBG – Frage 15	0,1198	0,6149
MIBG – Frage 16	0,2986	0,2009
MIBG – Frage 17	0,2452	0,2974
MIBG – Frage 18	0,4430	0,0505
MIBG – Frage 19	-0,0210	0,9298
MIBG – Frage 20	0,3019	0,1958
MIBG – Frage 21	0,2492	0,2894
MIBG – Frage 22	-	-

Tabelle 8: Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie der weiblichen Patientinnen mit dem Gesamtergebnis des SCOPA-AUT Fragebogens und den Einzelitems; n = 20. Als signifikant gelten Korrelationen mit einem $p < 0,05$. Als nahezu signifikant gelten Korrelationen mit einem $p < 0,1$.

4.3.1.2 Korrelation der MIBG-Szintigraphie mit den Ergebnissen der vegetativen Anamnese

In der nachfolgenden Tabelle 9 werden die Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie bei den 20 Patientinnen mit dem Gesamtergebnis der vegetativen Anamnese sowie mit den einzelnen Items korreliert. Es zeigten sich keine signifikanten Korrelationen und keine nahezu signifikanten Korrelationen. Die Fragen 9 „Hatten Sie jemals eine Hirnblutung?“ und 10 „Sind Sie Diabetiker/-in?“ wurden alle mit „Nein“ beantwortet und daher alle mit 0 Punkten bewertet. Die Frage 11 „Nehmen Sie zur Zeit Medikamente ein?“ wurde durchgehend mit „Ja“ beantwortet und daher immer mit 1 Punkt bewertet. Es lassen sich für diese Fragen keine Korrelationen berechnen.

n = 20		
Korrelationen der MIBG-Szintigraphie der Frauen mit dem Gesamtergebnis der vegetativen Anamnese und den Einzelitems	Korrelationskoeffizient r (Spearman)	p-Wert
MIBG – vegetative Anamnese Gesamt	0,1983	0,4019
MIBG – Frage 1	0,0578	0,8086
MIBG – Frage 2	0,1409	0,5534
MIBG – Frage 3	0,1844	0,4365
MIBG – Frage 4	0,1525	0,5209
MIBG – Frage 5	0,1157	0,6271
MIBG – Frage 6	-0,0356	0,8815
MIBG – Frage 7	0,0199	0,9336
MIBG – Frage 8	0,1215	0,6098
MIBG – Frage 9	-	-
MIBG – Frage 10	-	-
MIBG – Frage 11	-	-

Tabelle 9: Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie der weiblichen Patientinnen mit dem Gesamtergebnis der vegetativen Anamnese und den Einzelitems; n = 20. Als signifikant gelten Korrelationen mit einem $p < 0,05$. Als nahezu signifikant gelten Korrelationen mit einem $p < 0,1$.

4.3.1.3 Korrelation der MIBG-Szintigraphie mit den Ergebnissen der autonomen Testung

Tabelle 10 liefert die Ergebnisse der Korrelation der MIBG-Szintigraphie bei den 18 Patientinnen mit dem Gesamtergebnis der autonomen Testung sowie den einzelnen Items (n = 18, da bei zwei Patientinnen die autonome Testung auf Grund körperlicher Einschränkung nicht durchführbar war). Es zeigten sich keine signifikanten oder nahezu signifikanten Korrelationen. Das Valsalva-Manöver war immer ein Normalbefund, so dass dieser Test durchgehend mit 0 Punkten bewertet wurde und keine Korrelationen zu diesem Test berechnet werden konnten.

n = 18		
Korrelationen der MIBG-Szintigraphie der Frauen mit dem Gesamtergebnis der autonomen Testung und den einzelnen Tests	Korrelationskoeffizient r (Spearman)	p-Wert
MIBG – autonome Testung Gesamt	-0,1386	0,5834
MIBG – Ewing-Orthostase-Test	-0,0439	0,8624
MIBG – Respiratorische Sinusarrhythmie	-0,1186	0,6391
MIBG – Valsalva-Manöver	-	-

Tabelle 10: Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie der weiblichen Patientinnen mit dem Gesamtergebnis der autonomen Testung und den einzelnen Tests; n = 18. Als signifikant gelten Korrelationen mit einem $p < 0,05$. Als nahezu signifikant gelten Korrelationen mit einem $p < 0,1$.

4.3.2 Korrelation der MIBG-Szintigraphie der männlichen Patienten mit den klinischen Untersuchungen

4.3.2.1 Korrelation der MIBG-Szintigraphie mit den Ergebnissen des SCOPA-AUT Fragebogens

Im Folgenden werden bei den 27 männlichen Patienten die Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie mit dem Gesamtergebnis des SCOPA-AUT Fragebogens sowie mit den einzelnen Items korreliert.

In Tabelle 11 sind die Ergebnisse dieser Korrelationen aufgezeigt. Es zeigten sich signifikante Korrelationen zwischen dem Ergebnis der MIBG-Szintigraphie der Männer und dem Gesamtergebnis des SCOPA-AUT Fragebogens ($r = -0,4087$; $p = 0,0343$) sowie der Frage 1 „Hatten Sie im vergangenen Monat Schluckbeschwerden oder Würgereiz?“ ($r = -0,4691$; $p = 0,0136$), der Frage 2 „Lief Ihnen im vergangenen Monat Speichel aus dem Mund?“ ($r = -0,5262$; $p = 0,0048$), der Frage 6 „Mussten Sie im vergangenen Monat beim Stuhlgang stark pressen?“ ($r = -0,3929$; $p = 0,0426$) und der Frage 16 „Wurden Sie in den vergangenen 6 Monaten ohnmächtig?“ ($r = -0,3996$; $p = 0,0389$). Eine nahezu signifikante Korrelation zeigte sich zwischen dem Ergebnis der MIBG-Szintigraphie der Männer und der Frage 5 „Verstopfung beruht auf einer verminderten Darmfunktion, hierunter hat man zweimal oder weniger pro Woche Stuhlgang. Hatten Sie im vergangenen Monat Probleme mit Verstopfung?“ ($r = -0,3768$; $p = 0,0527$).

n = 27		
Korrelationen der MIBG-Szintigraphie der Männer mit dem SCOPA-AUT Gesamtergebnis und den Einzelitems	Korrelationskoeffizient r (Spearman)	p-Wert
MIBG – SCOPA-AUT Gesamtergebnis	-0,4087	0,0343
MIBG – Frage 1	-0,4691	0,0136
MIBG – Frage 2	-0,5262	0,0048
MIBG – Frage 3	-0,1007	0,6171
MIBG – Frage 4	-0,1995	0,3185
MIBG – Frage 5	-0,3768	0,0527
MIBG – Frage 6	-0,3929	0,0426
MIBG – Frage 7	-0,2267	0,2555
MIBG – Frage 8	-0,2631	0,1848
MIBG – Frage 9	-0,0829	0,6809
MIBG – Frage 10	-0,2480	0,2124
MIBG – Frage 11	-0,0490	0,8081
MIBG – Frage 12	-0,3051	0,1218
MIBG – Frage 13	-0,2934	0,1375
MIBG – Frage 14	-0,0960	0,6338
MIBG – Frage 15	0,1791	0,3714
MIBG – Frage 16	-0,3996	0,0389
MIBG – Frage 17	0,1006	0,6177
MIBG – Frage 18	0,3122	0,1129
MIBG – Frage 19	-0,2421	0,2238
MIBG – Frage 20	-0,0726	0,7189
MIBG – Frage 21	-0,1333	0,5074
MIBG – Frage 22	-0,2574	0,1949

Tabelle 11: Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie der männlichen Patienten mit dem Gesamtergebnis des SCOPA-AUT Fragebogens und den Einzelitems; n = 27. Als signifikant gelten Korrelationen mit einem $p < 0,05$. Als nahezu signifikant gelten Korrelationen mit einem $p < 0,1$.

4.3.2.2 Korrelation der MIBG-Szintigraphie mit den Ergebnissen der vegetativen Anamnese

Es zeigten sich signifikante Korrelationen der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie der männlichen Patienten mit der Frage 2 „Hatten Sie bei starker Belastung, leichter Belastung oder in Ruhe Atemnot oder Brustschmerz (Druckgefühl unter dem Brustbein)?“ ($r = -0,3992$; $p = 0,0391$) und der Frage 8 „Hatten Sie schon einmal einen Schlaganfall oder eine Verengung eines Hirngefäßes?“ ($r = 0,4843$; $p = 0,0105$). Frage 9 „Hatten Sie jemals eine Hirnblutung?“ wurde von allen Patienten mit „Nein“ beantwortet und daher ausschließlich mit 0 Punkten bewertet. Es konnte keine Korrelation berechnet werden. Eine genaue Darstellung findet sich in der folgenden Tabelle 12.

n = 27		
Korrelationen der MIBG-Szintigraphie der Männer mit dem Gesamtergebnis der vegetativen Anamnese und den Einzelitems	Korrelationskoeffizient r (Spearman)	p-Wert
MIBG – vegetative Anamnese Gesamt	-0,3042	0,1229
MIBG – Frage 1	-0,2815	0,1549
MIBG – Frage 2	-0,3992	0,0391
MIBG – Frage 3	-0,1638	0,4142
MIBG – Frage 4	-0,1757	0,3808
MIBG – Frage 5	-0,2015	0,3135
MIBG – Frage 6	-0,2256	0,2783
MIBG – Frage 7	0,1059	0,5989
MIBG – Frage 8	0,4843	0,0105
MIBG – Frage 9	-	-
MIBG – Frage 10	0,1816	0,3646
MIBG – Frage 11	0,2267	0,2555

Tabelle 12: Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie der männlichen Patienten mit dem Gesamtergebnis der vegetativen Anamnese und den Einzelitems; n = 27. Als signifikant gelten Korrelationen mit einem $p < 0,05$, als nahezu signifikant Korrelationen mit einem $p < 0,1$.

4.3.2.3 Korrelation der MIBG-Szintigraphie mit den Ergebnissen der autonomen Testung

Im Folgenden werden in Tabelle 13 die Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie bei den Männern (n = 26, da bei einem Patienten die autonome Testung auf Grund körperlicher Einschränkung nicht durchführbar war) mit dem Gesamtergebnis der autonomen Testung sowie den einzelnen Tests korreliert. Signifikante Korrelationen bestanden zwischen der myokardialen MIBG-Anreicherung und dem Gesamtergebnis der autonomen Testung ($r = -0,5934$, $p = 0,0014$), dem Ewing-Orthostase-Test ($r = -0,5888$, $p = 0,0016$) und der respiratorischen Sinusarrhythmie ($r = -0,3890$, $p = 0,0495$).

n = 26		
Korrelationen der MIBG-Szintigraphie der Männer mit dem Gesamtergebnis der autonomen Testung und den einzelnen Tests	Korrelationskoeffizient r (Spearman)	p-Wert
MIBG – autonome Testung Gesamt	-0,5934	0,0014
MIBG – Ewing-Orthostase-Test	-0,5888	0,0016
MIBG – Respiratorische Sinusarrhythmie	-0,3890	0,0495
MIBG – Valsalva-Manöver	-0,3124	0,1202

Tabelle 13: Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie der männlichen Patienten mit dem Gesamtergebnis der autonomen Testung und den einzelnen Tests; n = 26. Als signifikant gelten Korrelationen mit einem $p < 0,05$, als nahezu signifikant Korrelationen mit einem $p < 0,1$.

4.4 Korrelation der MIBG-Szintigraphie unterteilt in Altersgruppen ≤ 64 Jahre und ≥ 65 Jahre mit den klinischen Untersuchungen

Neben dem Geschlecht könnte auch das Alter einen wesentlichen Einfluss auf die Korrelation der MIBG-Szintigraphie mit den klinischen Parametern haben. Daher wurden die Patienten in zwei etwa gleichgroße Gruppen – in die Gruppe der „jüngeren Patienten“ (23 Patienten mit einem Alter ≤ 64 Jahre, acht Frauen und 15 Männer) und in die Gruppe der älteren Patienten (24 Patienten mit einem Alter ≥ 65 Jahre, zwölf Frauen und zwölf Männer) – aufgeteilt. Die Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie sind in beiden Gruppen nicht-normalverteilt. Das heißt, alle folgenden Korrelationen wurden anhand des Korrelationskoeffizienten nach Spearman berechnet.

Verwendet wird die bereits bekannte Beschriftung der Tabellen. In der linken Spalte sind die jeweiligen Korrelationen aufgelistet. Die mittlere und rechte Spalte enthalten den Korrelationskoeffizienten und den p-Wert. Die rot markierten p-Werte stellen signifikante Korrelationen dar. Die grün markierten p-Werte stellen nahezu signifikante Korrelationen dar.

4.4.1 Korrelation der MIBG-Szintigraphie bei den jüngeren Patienten (mit einem Alter ≤ 64 Jahre) mit den klinischen Untersuchungen

4.4.1.1 Korrelation der MIBG-Szintigraphie mit den Ergebnissen des SCOPA-AUT Fragebogens

Im Folgenden werden die Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie des Kollektivs der jüngeren Patienten ($n = 23$) mit dem Gesamtergebnis des SCOPA-AUT Fragebogens sowie mit den einzelnen Items korreliert und in Tabelle 14 aufgelistet. Es fanden sich keine signifikanten Korrelationen und keine nahezu signifikanten Korrelationen.

n = 23	Korrelationskoeffizient r	p-Wert
Korrelationen der MIBG-Szintigraphie der Patienten ≤ 64 Jahre mit dem SCOPA-AUT Gesamtergebnis und den Einzelitems	(Spearman)	
MIBG – SCOPA-AUT Gesamtergebnis	-0,1570	0,4744
MIBG – Frage 1	-0,0774	0,7255
MIBG – Frage 2	-0,1316	0,5496
MIBG – Frage 3	-0,1294	0,5564
MIBG – Frage 4	-0,2540	0,2421
MIBG – Frage 5	-0,2493	0,2514
MIBG – Frage 6	-0,0489	0,8246
MIBG – Frage 7	-0,2893	0,1805
MIBG – Frage 8	-0,1270	0,5636
MIBG – Frage 9	-0,0595	0,7874
MIBG – Frage 10	-0,1916	0,3813
MIBG – Frage 11	0,1275	0,5622
MIBG – Frage 12	-0,1760	0,4218
MIBG – Frage 13	-0,0783	0,7223
MIBG – Frage 14	0,0776	0,7248
MIBG – Frage 15	0,1075	0,6255
MIBG – Frage 16	-0,0698	0,7516
MIBG – Frage 17	-0,2059	0,3459
MIBG – Frage 18	0,2185	0,3165
MIBG – Frage 19	-0,1766	0,4201
MIBG – Frage 20	-0,0201	0,9273
MIBG – Frage 21	-0,1506	0,4927
MIBG – Frage 22	-0,0970	0,6596

Tabelle 14: Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie der Patienten ≤ 64 Jahre mit dem Gesamtergebnis des SCOPA-AUT Fragebogens und den Einzelitems; n = 23. Als signifikant gelten Korrelationen mit einem p-Wert < 0,05. Als nahezu signifikant gelten Korrelationen mit einem p-Wert < 0,1.

4.4.1.2 Korrelation der MIBG-Szintigraphie mit den Ergebnissen der vegetativen Anamnese

Die Ergebnisse der Korrelationen der MIBG-Szintigraphie des Kollektivs der jüngeren Patienten ($n = 23$) mit dem Gesamtergebnis der vegetativen Anamnese sowie mit den einzelnen Items finden sich in Tabelle 15 wieder. Signifikant korrelierte die myokardiale MIBG-Aufnahme mit der Frage 8 „Hatten Sie schon einmal einen Schlaganfall oder eine Verengung eines Hirngefäßes?“ ($r = 0,5722$; $p = 0,0043$). Die Fragen 5 „Haben Sie eine Fehlfunktion einer Herzklappe oder sogar schon eine OP hinter sich?“ und 9 „Hatten Sie jemals eine Hirnblutung?“ wurde von allen Patienten mit „Nein“ beantwortet und daher ausschließlich mit 0 Punkten bewertet. Hier konnten keine Korrelationen berechnet werden.

n = 23	Korrelationskoeffizient r	p-Wert
Korrelationen der MIBG-Szintigraphie der Patienten ≤ 64 Jahre mit dem Gesamtergebnis der vegetativen Anamnese und den Einzelitems	(Spearman)	
MIBG – vegetative Anamnese Gesamt	-0,0942	0,6687
MIBG – Frage 1	0,2572	0,2361
MIBG – Frage 2	-0,2547	0,2408
MIBG – Frage 3	-0,1478	0,5011
MIBG – Frage 4	-0,2109	0,3340
MIBG – Frage 5	-	-
MIBG – Frage 6	0,0612	0,7813
MIBG – Frage 7	0,1047	0,6345
MIBG – Frage 8	0,5722	0,0043
MIBG – Frage 9	-	-
MIBG – Frage 10	0,3723	0,0802
MIBG – Frage 11	0,2893	0,1805

Tabelle 15: Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie der Patienten ≤ 64 Jahre mit dem Gesamtergebnis der vegetativen Anamnese und den Einzelitems; $n = 23$. Als signifikant gelten Korrelationen mit einem p-Wert $< 0,05$. Als nahezu signifikant gelten Korrelationen mit einem p-Wert $< 0,1$.

4.4.1.3 Korrelation der MIBG-Szintigraphie mit den Ergebnissen der autonomen Testung

Die nachfolgenden Ergebnisse der Korrelation der MIBG-Szintigraphie der jüngeren Patienten mit dem Gesamtergebnis der autonomen Testung sowie den einzelnen Tests werden in Tabelle 16 zusammengefasst. Auf Grund körperlicher Einschränkungen konnte ein Patient an dieser Untersuchung nicht teilnehmen. Daraus resultiert eine Stichprobe von $n = 22$. Es zeigten sich eine signifikante Korrelation zwischen dem Ergebnis der MIBG-Szintigraphie der Patienten ≤ 64 Jahre und dem Ewing-Orthostase-Test ($r = -0,5469$, $p = 0,0084$).

Eine nahezu signifikante Korrelation besteht mit dem Gesamtergebnis der autonomen Testung ($r = -0,3791$, $p = 0,0818$).

n = 22		
Korrelationen der MIBG-Szintigraphie der Patienten ≤ 64 Jahre mit dem Gesamtergebnis der autonomen Testung und den einzelnen Tests	Korrelationskoeffizient r (Spearman)	p-Wert
MIBG – autonome Testung Gesamt	-0,3791	0,0818
MIBG – Ewing-Orthostase-Test	-0,5469	0,0084
MIBG – Respiratorische Sinusarrhythmie	-0,1151	0,6099
MIBG – Valsalva-Manöver	-0,1984	0,3761

Tabelle 16: Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie der Patienten ≤ 64 Jahre mit dem Gesamtergebnis der autonomen Testung und den einzelnen Tests; $n = 22$. Als signifikant gelten Korrelationen mit einem p-Wert $< 0,05$. Als nahezu signifikant gelten Korrelationen mit einem p-Wert $< 0,1$.

4.4.2 Korrelation der MIBG-Szintigraphie der älteren Patienten (mit einem Alter ≥ 65 Jahre) mit den klinischen Untersuchungen

4.4.2.1 Korrelation der MIBG-Szintigraphie mit den Ergebnissen des SCOPA-AUT Fragebogens

Die Berechnung der Korrelationen der MIBG-Szintigraphie des Kollektivs der älteren Patienten ($n = 24$) mit dem Gesamtergebnis des SCOPA-AUT Fragebogens sowie mit den einzelnen Items sind in Tabelle 17 erfasst. Signifikant korrelierte die myokardiale MIBG-Anreicherung mit der Frage 18 „Hatten Sie im vergangenen Monat nachts stark geschwitzt?“ ($r = 0,4938$, $p = 0,0142$). Eine nahezu signifikante Korrelation ergab die Korrelation mit Frage 3 „Konnten Sie im vergangenen Monat das Essen nicht herunterschlucken?“ ($r = 0,3469$, $p = 0,0968$). Frage 22 „Hatten Sie im vergangenen Monat Medikamente eingenommen für: a. Verstopfung? b. Blasenprobleme? c. Blutdruck? d. andere Symptome“ wurde ausschließlich mit „Ja“ beantwortet und daher immer mit 1 Punkt bewertet. Für diese Frage konnte daher keine Korrelation berechnet werden.

n = 24		
Korrelationen der MIBG-Szintigraphie der Patienten ≥ 65 Jahre mit dem SCOPA-AUT Gesamtergebnis und den Einzelitems	Korrelationskoeffizient r (Spearman)	p-Wert
MIBG – SCOPA-AUT Gesamtergebnis	0,1802	0,3993
MIBG – Frage 1	-0,1141	0,5955
MIBG – Frage 2	-0,0268	0,9010
MIBG – Frage 3	0,3469	0,0968
MIBG – Frage 4	0,1885	0,3777
MIBG – Frage 5	-0,0464	0,8293
MIBG – Frage 6	0,0312	0,8848
MIBG – Frage 7	0,2865	0,1746
MIBG – Frage 8	-0,2400	0,2585
MIBG – Frage 9	-0,0187	0,9306
MIBG – Frage 10	0,0324	0,8805
MIBG – Frage 11	0,3226	0,1241
MIBG – Frage 12	-0,1569	0,4640
MIBG – Frage 13	-0,2538	0,2313
MIBG – Frage 14	0,3099	0,1406
MIBG – Frage 15	0,2419	0,2547
MIBG – Frage 16	-0,1810	0,3974
MIBG – Frage 17	0,2943	0,1628
MIBG – Frage 18	0,4938	0,0142
MIBG – Frage 19	-0,0513	0,8117
MIBG – Frage 20	0,3042	0,1483
MIBG – Frage 21	0,0843	0,6951
MIBG – Frage 22	-	-

Tabelle 17: Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie der Patienten ≥ 65 Jahre mit dem Gesamtergebnis des SCOPA-AUT Fragebogens und den Einzelitems; n = 24. Als signifikant gelten Korrelationen mit einem p-Wert < 0,05. Als nahezu signifikant gelten Korrelationen mit einem p-Wert < 0,1.

4.4.2.2 Korrelation der MIBG-Szintigraphie mit den Ergebnissen der vegetativen Anamnese

Im Folgenden werden die Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie des Kollektivs der „älteren Patienten“ (n = 24) mit dem Gesamtergebnis der vegetativen Anamnese sowie mit den einzelnen Items korreliert. Die myokardiale MIBG-Aufnahme korrelierte weder mit dem Gesamtergebnis der vegetativen Anamnese noch mit einer der einzelnen Fragen. Die Frage 9 „Hatten Sie jemals eine Hirnblutung?“ wurde durchgehend mit „Ja“ beantwortet und damit mit einer Punktzahl von 1 bewertet, die Frage 11 „Nehmen Sie zur Zeit Medikamente ein?“ wurde durchgehend mit „Nein“ beantwortet und somit mit 0 Punkten bewertet. Es konnten folglich keine Korrelationen dieser Fragen berechnet werden. In Tabelle 18 sind die Ergebnisse der Korrelationen aufgezeigt.

n = 24		
Korrelationen der MIBG-Szintigraphie der Patienten ≥ 65 Jahre mit dem Gesamtergebnis der vegetativen Anamnese und den Einzelitems	Korrelationskoeffizient r (Spearman)	p-Wert
MIBG – vegetative Anamnese Gesamt	0,0976	0,6499
MIBG – Frage 1	-0,2460	0,2465
MIBG – Frage 2	0,0000	1,0000
MIBG – Frage 3	0,1254	0,5592
MIBG – Frage 4	0,1980	0,3536
MIBG – Frage 5	0,0182	0,9326
MIBG – Frage 6	-0,1979	0,3772
MIBG – Frage 7	0,0872	0,6853
MIBG – Frage 8	-0,1810	0,3974
MIBG – Frage 9	-	-
MIBG – Frage 10	-0,1357	0,5271
MIBG – Frage 11	-	-

Tabelle 18: Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie der Patienten ≥ 65 Jahre mit dem Gesamtergebnis der vegetativen Anamnese und den Einzelitems; n = 24. Als signifikant gelten Korrelationen mit einem p-Wert $< 0,05$. Als nahezu signifikant gelten Korrelationen mit einem p-Wert $< 0,1$.

4.4.2.3 Korrelation der MIBG-Szintigraphie mit den Ergebnissen der autonomen Testung

Die nachfolgenden Ergebnisse der Korrelationen der MIBG-Szintigraphie der älteren Patienten mit dem Gesamtergebnis der autonomen Testung sowie den einzelnen Tests sind in der unten stehenden Tabelle 19 niedergeschrieben. Wegen ihrer körperlichen Einschränkung konnten zwei Patienten an dieser Untersuchung nicht teilnehmen. Daraus resultiert eine Stichprobe von $n = 22$. Das Ergebnis der MIBG-Szintigraphie korrelierte weder mit dem Gesamtergebnis der autonomen Testung noch mit einer der einzelnen Fragen.

n = 22		
Korrelationen der MIBG-Szintigraphie der Patienten ≥ 65 Jahre mit dem Gesamtergebnis der autonomen Testung und den einzelnen Tests	Korrelationskoeffizient r (Spearman)	p-Wert
MIBG – autonome Testung Gesamt	-0,3568	0,1021
MIBG – Ewing-Orthosthse-Test	-0,2235	0,3175
MIBG – Respiratorische Sinusarrhythmie	-0,3465	0,1142
MIBG – Valsalva-Manöver	-0,2496	0,2625

Tabelle 19: Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie der Patienten ≥ 65 Jahre mit dem Gesamtergebnis der autonomen Testung und den einzelnen Tests; $n = 22$. Als signifikant gelten Korrelationen mit einem p-Wert $< 0,05$. Als nahezu signifikant gelten Korrelationen mit einem p-Wert $< 0,1$.

4.5 Korrelation der MIBG-Szintigraphie mit Themenkomplexen der vegetativen Anamnese unterteilt in Gruppen („kardial“, „periphere Erkrankungen“, „neurologisch“)

Die einzelnen Fragen der vegetativen Anamnese lassen sich nach ihrer Thematik in drei Themenkomplexe – kardialer Themenkomplex, Themenkomplex peripher-vaskulärer Erkrankungen und Themenkomplex neurologischer Erkrankungen – unterteilen.

Der kardiale Themenkomplex beinhaltet die Fragen 2 „Hatten Sie bei starker Belastung, leichter Belastung oder in Ruhe Atemnot oder Brustschmerz (Druckgefühl unter dem Brustbein)?“, 3 „Waren Ihre Beine die letzte Zeit dicker als normal bzw. haben Ihre Strümpfe Ihren Unterschenkel eingeschnürt?“ und 4 „Hatten Sie das Gefühl, Ihr Herz würde stolpern?“.

Der Themenkomplex peripher-vaskulärer Erkrankungen umfasst die Fragen 6 „Haben Sie Probleme mit dem Blutdruck? Zu hoch, zu tief?“, 7 „Haben Sie Schmerzen in den Beinen, vor allem bei längeren Gehstrecken?“ und 10 „Sind Sie Diabetiker/-in?“.

Der Themenkomplex neurologischer Symptome schließt die Fragen 8 „Hatten Sie schon einmal einen Schlaganfall oder eine Verengung eines Hirngefäßes?“ und 9 „Hatten Sie jemals eine Hirnblutung?“ ein.

Die Fragen 1 „Ist bei Ihnen eine Herzerkrankung bekannt?“, 5 „Haben Sie eine Fehlfunktion einer Herzklappe oder sogar schon eine OP hinter sich?“ und 11 „Nehmen Sie zur Zeit Medikamente ein?“ lassen sich keinem Themenkomplex zuordnen und werden im Folgenden nicht berücksichtigt. Die Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie des Gesamtkollektivs, des Kollektivs der Männer und des Kollektivs der Frauen sind nicht-normalverteilt. Somit wird zur Berechnung der Korrelationen bei allen 3 Kollektiven der Korrelationskoeffizient nach Spearman verwendet. Die Beschriftung der Tabellen ist mit allen bisherigen Abschnitten identisch. In der linken Spalte sind die jeweiligen Korrelationen aufgelistet. Die mittlere und rechte Spalte enthalten den Korrelationskoeffizienten und den p-Wert. Die rot markierten p-Werte stellen signifikante Korrelationen dar. Die grün markierten p-Werte stellen nahezu signifikante Korrelationen dar.

4.5.1 Korrelation der MIBG-Szintigraphie des Gesamtkollektivs mit der vegetativen Anamnese unterteilt in Gruppen

Die Berechnung der Korrelationsergebnisse der MIBG-Szintigraphie des Gesamtkollektivs mit dem Ergebnis der vegetativen Anamnese, unterteilt in Themenkomplexen, wird in Tabelle 20 näher beschrieben. Die myokardiale MIBG-Anreicherung korrelierte signifikant mit der Beantwortung der Fragen aus dem Themenkomplex neurologischer Symptome ($r = 0,3056$, $p = 0,0367$).

n = 47		
Korrelationen der MIBG-Szintigraphie des Gesamtkollektivs mit dem Ergebnis der autonomen Testung unterteilt in Gruppen	Korrelationskoeffizient r (Spearman)	p-Wert
MIBG – Themenkomplex „kardial“	-0,1282	0,3903
MIBG – Themenkomplex „periphere Erkrankungen“	-0,0813	0,5868
MIBG – Themenkomplex „neurologisch“	0,3056	0,0367

Tabelle 20: Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie des Gesamtkollektivs mit dem Ergebnis der vegetativen Anamnese unterteilt in Gruppen; $n = 47$. Als signifikant gelten Korrelationen mit einem p -Wert $< 0,05$, als nahezu signifikant Korrelationen mit einem p -Wert $< 0,1$.

4.5.2 Korrelation der MIBG-Szintigraphie der männlichen Patienten mit der vegetativen Anamnese unterteilt in Gruppen

Nachfolgend werden die Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie der männlichen Patienten (n = 27) mit dem Ergebnis der vegetativen Anamnese unterteilt in Gruppen korreliert und in Tabelle 21 zusammengefasst. Es fand sich eine signifikante Korrelation des Ergebnisses der MIBG-Szintigraphie der Männer mit der Beantwortung der Fragen des kardialen Themenkomplexes ($r = -0,3976$, $p = 0,0400$) und des Themenkomplexes neurologischer Symptome ($r = 0,4843$, $p = 0,0105$).

n = 27		
Korrelationen der MIBG-Szintigraphie der männlichen Patienten mit dem Ergebnis der autonomen Testung unterteilt in Gruppen	Korrelationskoeffizient r (Spearman)	p-Wert
MIBG – Themenkomplex „kardial“	-0,3976	0,0400
MIBG – Themenkomplex „periphere Erkrankungen“	-0,1175	0,5594
MIBG – Gruppe „neurologisch“	0,4843	0,0105

Tabelle 21: Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie der männlichen Patienten mit dem Ergebnis der vegetativen Anamnese unterteilt in Gruppen; n = 27. Als signifikant gelten Korrelationen mit einem p-Wert < 0,05. Als nahezu signifikant gelten Korrelationen mit einem p-Wert < 0,1.

4.5.3 Korrelation der MIBG-Szintigraphie der weiblichen Patienten mit der vegetativen Anamnese unterteilt in Gruppen

In Tabelle 22 werden die Ergebnisse der Korrelationen der MIBG-Szintigraphie der weiblichen Patienten (n = 20) mit dem Ergebnis der vegetativen Anamnese unterteilt in Gruppen aufgelistet. Die Berechnung ergab keine Korrelationen zwischen dem MIBG-Ergebnis der weiblichen Patienten und den einzelnen Themenkomplexen der vegetativen Anamnese.

n = 20		
Korrelationen der MIBG-Szintigraphie der weiblichen Patienten mit dem Ergebnis der autonomen Testung unterteilt in Gruppen	Korrelationskoeffizient r (Spearman)	p-Wert
MIBG – Themenkomplex „kardial“	0,2792	0,2331
MIBG – Themenkomplex „periphere Erkrankungen“	-0,0250	0,9166
MIBG – Themenkomplex „neurologisch“	0,1215	0,6098

Tabelle 22: Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie der weiblichen Patienten mit dem Ergebnis der vegetativen Anamnese unterteilt in Gruppen; n = 20. Als signifikant gelten Korrelationen mit einem p-Wert < 0,05. Als nahezu signifikant gelten Korrelationen mit einem p-Wert < 0,1.

4.6 Korrelation des SCOPA-AUT Fragebogens, der vegetativen Anamnese und der autonomen Testung

Die letzte Berechnung dieser Studie befasst sich mit den drei Erhebungsinstrumenten SCOPA-AUT, Vegetative Anamnese und Autonome Testung und deren Korrelation untereinander. Die Berechnungen wurden mit dem Gesamtkollektiv ($n = 47$) durchgeführt. Bei den Korrelationen, welche die autonome Testung einbeziehen, beträgt das Gesamtkollektiv $n = 44$. Wie bereits beschrieben wird trotz der Normalverteilung der Ergebnisse des SCOPA-AUT Fragebogens ($p = 0,5737$, Shapiro-Wilk normality test) auf Grund der ordinalen Skala mit dem Korrelationskoeffizienten nach Spearman gerechnet, dieser wird auch für die nicht-normalverteilte Vegetative Anamnese ($p = 0,0050$, Shapiro-Wilk normality test) und die Autonome Testung ($p = 0,0003$, Shapiro-Wilk normality test) verwendet.

4.6.1 Korrelation des SCOPA-AUT Fragebogens mit der vegetativen Anamnese

Im Folgenden werden die Gesamtergebnisse des SCOPA-AUT-Fragebogens mit den Gesamtergebnissen der vegetativen Anamnese korreliert. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen den Gesamtergebnissen des SCOPA-AUT und den Gesamtergebnissen der vegetativen Anamnese ($r = 0,3904$, $p = 0,0067$).

4.6.2 Korrelation des SCOPA-AUT Fragebogens mit der autonomen Testung

Im Folgenden werden die Gesamtergebnisse des SCOPA-AUT-Fragebogens mit den Gesamtergebnissen der autonomen Testung korreliert. Es zeigten sich keine signifikanten Korrelationen zwischen den Gesamtergebnissen des SCOPA-AUT Fragebogens und den Gesamtergebnissen der autonomen Testung.

4.6.3 Korrelation der vegetativen Anamnese mit der autonomen Testung

Nachfolgend wird die Korrelation der Gesamtergebnisse der vegetativen Anamnese mit den Gesamtergebnissen der autonomen Testung berechnet. Es zeigten sich keine signifikanten

Korrelationen zwischen den Gesamtergebnissen der vegetativen Anamnese und den Gesamtergebnissen der autonomen Testung.

5. Diskussion

5.1 Kritische Wertung der Fragestellung

Die Fragestellung dieser Arbeit bezieht sich auf die verschiedenen autonomen Dysfunktionen, welche beim Morbus Parkinson auftreten. Eine herabgesetzte myokardiale sympathische Innervation, gemessen durch die myokardiale MIBG-Szintigraphie, ist charakteristisch für den Morbus Parkinson [9,11,26,47,54,69,70,73,76,83].

Zusammenhänge zwischen der myokardialen MIBG-Aufnahme und klinischen Symptomen beim Morbus Parkinson wurden bereits in frühere Studien gezeigt: Eine signifikant niedrigere myokardiale MIBG-Aufnahme beim Morbus Parkinson fand sich bei Patienten mit einem kognitiven Defizit [36,37], mit visuellen Halluzinationen oder anderen psychotischen Symptomen [33,37,52], mit einem Fatigue-Syndrom [49] und mit Schlafstörungen innerhalb der REM-Schlafphase [50], verglichen mit Patienten ohne diese zusätzlichen klinischen Symptome.

Der Schweregrad der Hypokinese und des Rigors korreliert signifikant mit dem Ausmaß der myokardialen sympathischen Denervierung [35,73]. Parkinsonpatienten mit einem Tremordominanz-Typ haben eine signifikant höhere MIBG-Aufnahme als Patienten mit einem akinetisch-rigiden Typ im selben Krankheitsstadium [67,73]. Die Geruchsfunktion, welche durch die errechnete Summe des OSIT-J (odor stick identification test Japan) quantifiziert wird, korrelierte signifikant mit der myokardialen MIBG-Aufnahme [51]. Eine signifikante Korrelation fand sich auch zwischen der Blasenfunktion und der myokardialen sympathischen Innervation [24,45]. Lenska-Mieciek et al. [39] berichteten eine signifikant geringere myokardiale MIBG-Aufnahme IPS-Patienten mit Synkopen oder Präsynkopen verglichen mit Patienten ohne Synkopen oder Präsynkopen. Zusätzlich korreliert die myokardiale MIBG-Aufnahme signifikant invers mit dem nächtlichen Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks [43].

Bis heute ist unklar, ob und inwiefern diese erniedrigte myokardiale sympathische Innervation, wie sie durch die MIBG-Szintigraphie dargestellt wird, mit klinisch-autonomen Störung im Lebensalltag von Parkinsonpatienten einhergeht. Zu diesen autonomen Störungen

gehören unter anderem eine orthostatische Hypotension, ein erhöhter Speichelfluss, ein erschwerter Schluckvorgang, Verdauungsprobleme oder Verstopfung, eine gestörte Blasenentleerungsfunktion, verstärktes oder vermindertes Schwitzen, eine Hypotension oder eine Hypertension, Schwankungen des Pulses oder geschwollene Knöchel.

Zur Objektivierung und Messung dieser autonomen Fehlfunktionen nutzten wir als Messinstrumente 1) den von Visser et al. [80] publizierten SCOPA-AUT Fragebogen, 2) eine eigens konzipierte standardisierte vegetative Anamnese und 3) die klinisch autonome Testung, bestehend aus Ewing-Orthostase-Test, Valsalva-Manöver und der Respiratorischen Sinusarrhythmie.

Als Grundlage der Studie waren ursprünglich 50 Patienten mit Morbus Parkinson vorgesehen. Im Verlauf der Studie hat sich die Gesamtzahl der Probanden auf 47 verringert, da drei Patienten aus gesundheitlichen Gründen nicht an der autonomen Testung teilnehmen konnten. Als Ausschlusskriterien wurden im Vorfeld das Vorliegen einer kardiovaskulären Erkrankung, welche den Befund der [^{123}I]-MIBG-Szintigraphie verzerren könnte, eine bereits bestehende Demenz und eine funktionelle neurochirurgische Behandlung mittels Tiefenhirnstimulation festgelegt.

Die tägliche Belastung von Parkinsonpatienten durch autonome Fehlfunktionen ist ein wichtiger Bestandteil der Grunderkrankung. Die vorliegende Studie soll klären, ob die in der Parkinson-Diagnostik häufig durchgeführte [^{123}I]-MIBG-Szintigraphie mögliche zusätzliche Hinweise für das Vorliegen einer autonomen Störung im Lebensalltag liefert, was die Entdeckung und Behandlung der autonomen Störung erleichtern soll. Aus diesem Grund setzten wir uns zum Ziel, genau diese Störungen und ihren Zusammenhang mit der verminderten myokardialen sympathischen Innervation zu untersuchen.

5.2 Diskussion der Methodik

5.2.1 SCOPA-AUT-Fragebogen

Ein wichtiger Bestandteil dieser Studie ist der erstmals 2004 von Visser et al. [80] entwickelte SCOPA-AUT-Fragebogen. Dieser wurde entwickelt, um Störungen des vegetativen Nervensystems zu erfassen und in ihrer Häufigkeit zu quantifizieren. Frühere Studien [12,20,66] wiesen nach, dass bei Patienten mit Morbus Parkinson vegetativen Dysfunktionen eine wichtige Rolle spielen und mit dem SCOPA-AUT-Fragebogen nachgewiesen werden können. Das Multiple-Choice-Schema ist ein Charakteristikum dieses Fragebogens. Die Patienten können aus vier vorgegebenen Antwortmöglichkeiten auswählen, um eine subjektive Einschätzung ihrer Beschwerden zu ermöglichen. Der Fragebogen bestand ursprünglich aus 26 einzelnen Fragen, da aber in dieser Studie die Fragen zum Thema Sexualstörungen nicht berücksichtigt wurden um eine gewisse Diskretion zu wahren, weist der von uns modifizierte Bogen 22 Fragen auf. Der vollständige Bogen befindet sich im Anhang dieser Arbeit.

Auf Grund seiner hohen Test-Retest-Reliabilität, sowohl im Gesamtergebnis als auch bei den einzelnen Fragen, lässt sich der Fragebogen sehr gut im klinischen Alltag zum Screening vegetativer Dysfunktionen einsetzen [80]. Den Patienten war es optional möglich den Fragebogen mit nach Hause zu nehmen und per Post zurück an unsere Klinik zu senden. Dies ermöglichte kognitiv eingeschränkten Patienten, die Fragen gewissenhaft zu bearbeiten und somit zu einem validen Ergebnis beizutragen. Das Interesse dieser Studie liegt darin, einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Ergebnis des SCOPA-AUT-Fragebogens und dem H/M ratio der [¹²³I]-MIBG-Szintigraphie herauszufinden.

5.2.2 Standardisierte vegetative Anamnese

Die eigens von uns konzipierte standardisierte vegetative Anamnese ist ein Fragebogen, der nach demselben Schema aufgebaut ist wie der SCOPA-AUT-Fragebogen. Er besteht aus elf Fragen, die von uns entworfen wurden, um neben den bereits im SCOPA-AUT-Fragebogen abgedeckten Kategorien weitere Symptome oder Erkrankungen festzustellen, welche mit einer zentralen oder peripheren Schädigung des autonomen Nervensystems einhergehen.

Diese standardisierte vegetative Anamnese dient als supportiver Fragebogen zum SCOPA-AUT-Fragebogen. Im Vordergrund stehen hier die Korrelationen zwischen dem Gesamtergebnis der vegetativen Anamnese und dem Ergebnis der [¹²³I]-MIBG-Szintigraphie sowie dem Ergebnis der einzelnen Fragen und dem Ergebnis der [¹²³I]-MIBG-Szintigraphie. Zusätzlich haben wir verschiedene Fragen in Gruppen mit einem bestimmten Oberbegriff zusammengefasst, um weitere potentielle Korrelationen aufzudecken. Diese Gruppen werden in 3.4.2 näher erläutert.

5.2.3 Autonome Testung

Die autonome Testung umfasst drei apparative Messverfahren, den Ewing-Orthostase-Test, das Valsalva-Manöver und die Respiratorische Sinusarrhythmie. Der Ewing-Orthostase-Test erfasst vorwiegend den sympathischen Schenkel des sympathischen Nervensystems, das Valsalva-Manöver und die Respiratorische Sinusarrhythmie vorwiegend den parasympathischen Schenkel [38,60]. Mithilfe unseres eigenen Messplatzes in der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums des Saarlandes konnten wir die Patienten direkt vor Ort untersuchen. Voraussetzung für eine Studienteilnahme war, dass die Patienten am Morgen der Untersuchung ihre Antiparkinson-Medikamente und jene Medikamente nicht einnehmen, welche einen Effekt auf die Regulation von Blutdruck oder Herzfrequenz haben. Dies war sehr wichtig, um verfälschten Ergebnissen weitestgehend vorzubeugen.

Die Durchführung der klinischen Untersuchung unter Berücksichtigung der Vorbereitungszeit der Patienten dauerte im Durchschnitt 60 Minuten und wurde anhand klinischer Standards durchgeführt [77,81].

Die autonome Testung ist sowohl in dem Gebiet der Neurologie als auch in anderen medizinischen Fachdisziplinen eine häufig genutzte Untersuchungsmethode, um die afferente und efferente Innervation des Herzens und der Gefäße zu erfassen. In der Neurologie kommt sie unter anderem beim Morbus Parkinson, der Multisystematrophie und der Polyneuropathie zum Einsatz. Aber auch andere Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Amyloidose, Porphyrrie oder Urämie und das Guillain-Barré-Syndrom zeigen des Öfteren eine Störung des autonomen Nervensystems, welche durch die autonome Testung aufgedeckt wird [38].

Die Korrelationen zwischen dem Gesamtergebnis der autonomen Testung beziehungsweise den Ergebnissen ihren Einzeltests mit dem Ergebnis der [^{123}I]-MIBG-Szintigraphie war Ziel dieser Untersuchung.

5.3 Diskussion der Ergebnisse

Um möglichst viele Konstellationen zu erfassen, korrelierten wir die Ergebnisse der [^{123}I]-MIBG-Szintigraphie des gesamten Patientenkollektivs, die Ergebnisse der [^{123}I]-MIBG-Szintigraphie unterteilt in Männer und Frauen und die Ergebnisse der [^{123}I]-MIBG-Szintigraphie unterteilt in Altersgruppen ≤ 64 Jahre und ≥ 65 Jahre jeweils mit den Ergebnissen der klinischen Untersuchungen. Zusätzlich bildeten wir die Fragegruppen „kardial“, „periphere Erkrankungen“ und „neurologisch“ innerhalb der standardisierten vegetativen Anamnese und korrelierten diese ebenfalls mit den Ergebnissen der [^{123}I]-MIBG-Szintigraphie des Gesamtkollektivs der Patienten, sowie mit den [^{123}I]-MIBG-Szintigraphie Ergebnissen der Patienten unterteilt in Männer und Frauen. Letztendlich korrelierten wir noch die drei klinischen Untersuchungen untereinander.

5.3.1 SCOPA-AUT-Fragebogen

In unserer Studie korrelierten einige Items des SCOPA-AUT-Fragebogens signifikant mit der myokardialen MIBG-Aufnahme. Auffallend ist, dass wir mehr signifikante Korrelationen bei den männlichen Patienten als bei den weiblichen Patienten gefunden haben. Ergänzend ist zu erwähnen, dass unterschiedliche Items des SCOPA-AUT-Fragebogens, in Bezug auf die Geschlechter, signifikant mit dem Ergebnis der [^{123}I]-MIBG-Szintigraphie korrelieren. Folglich ist es von großer Relevanz eine geschlechtergetrennte Betrachtung der Ergebnisse zu berücksichtigen.

Im Kollektiv der männlichen Patienten fanden sich signifikante Korrelationen zwischen dem Ergebnis der [^{123}I]-MIBG-Szintigraphie und dem Gesamtergebnis des SCOPA-AUT-Fragebogens sowie den Antworten zu Frage 1 („Hatten Sie im vergangenen Monat Schluckbeschwerden oder Würgereiz?“), Frage 2 („Lief Ihnen im vergangenen Monat Speichel aus dem Mund?“), Frage 6 („Mussten Sie im vergangenen Monat beim Stuhlgang stark pressen?“) und Frage 16 („Wurden Sie in den vergangenen 6 Monaten ohnmächtig?“). Unserer Ansicht nach zeigen die signifikanten Korrelationen des SCOPA-AUT-Gesamtergebnisses und der Antworten dieser vier Fragen mit der myokardialen MIBG-Aufnahme, dass die myokardiale sympathische Denervierung mit autonomen Beeinträchtigungen bei männlichen Morbus Parkinson Patienten assoziiert ist.

Bei dem weiblichen Patientenkollektiv fanden sich lediglich Korrelationen zwischen myokardialer MIBG-Aufnahme und den Antworten auf Frage 6 („Mussten Sie im vergangenen Monat beim Stuhlgang stark pressen?“) und Frage 11 („War im vergangenen Monat der Urinstrahl schwach?“).

Es ist unklar, warum bei den weiblichen Patienten weniger signifikante Korrelationen anzutreffen waren als bei den Männern. Im Gegensatz zu unserer Studie fanden Berganzo et al. [6] keine signifikanten Korrelationen zwischen dem Ergebnis der [^{123}I]-MIBG-Szintigraphie und dem SCOPA-AUT-Fragebogen trotz einer größeren Kohorte mit 112 Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom. Dies könnte daran liegen, dass Berganzo et al. [6] bei ihren Korrelationen zwischen myokardialer MIBG-Aufnahme und dem Ergebnis des SCOPA-AUT-Fragebogens immer nur ihr ganzes Patientenkollektiv betrachteten und keine Unterteilung nach Geschlecht, Alter, etc. vornahmen. Eventuell hätten auch Berganzo et al. [6] Korrelationen gefunden, wenn Sie ihr Patientenkollektiv nach Geschlecht unterteilt hätten.

Betrachtet man unser Patientengesamtkollektiv, nicht unterteilt in Männer und Frauen, fanden wir ebenfalls nur eine signifikante Korrelation zwischen der [^{123}I]-MIBG-Szintigraphie und dem SCOPA-AUT-Fragebogen, nämlich die Korrelation zwischen Frage 18 („Hatten Sie im vergangenen Monat nachts stark geschwitzt?“), und dem Ergebnis der [^{123}I]-MIBG-Szintigraphie. Ebenso zeigte sich nur eine signifikante Korrelation zwischen Frage 18 des Patientenkollektivs ≥ 65 Jahre und dem Ergebnis der [^{123}I]-MIBG-Szintigraphie. Alle weiteren Korrelationen der Unterteilung nach dem Alter waren nicht signifikant.

5.3.2 Standardisierte vegetative Anamnese

Der SCOPA-AUT-Fragebogen erfasst nicht alle Symptome und Erkrankungen, welche aus einer Beeinträchtigung der zentralen oder peripheren autonomen Funktionen resultieren. Aus diesem Grunde haben wir einen Fragebogen, welchen wir „standardisierte vegetative Anamnese“ nannten. Die standardisierte vegetative Anamnese enthält elf Fragen nach weiteren Symptomen und Erkrankungen, welche mit einer Störung des autonomen Nervensystems assoziiert sind. Die standardisierte vegetative Anamnese dient somit der Unterstützung des SCOPA-AUT-Fragebogens.

Bei den männlichen Patienten korrelierte die myokardiale MIBG-Aufnahme signifikant invers mit dem Ergebnis der Frage 2 („Hatten Sie bei starker Belastung, leichter Belastung oder in Ruhe Atemnot oder Brustschmerz [Druckgefühl unter dem Brustbein]?“) und signifikant mit dem Ergebnis der Frage 8 („Hatten Sie schon einmal einen Schlaganfall oder eine Verengung eines Hirngefäßes?“). Diese geringe Anzahl an signifikanten Korrelationen zwischen dem Ergebnis der [^{123}I]-MIBG-Szintigraphie und der standardisierten vegetativen Anamnese kann mehrere Gründe haben. Die Erkrankungen arterielle Hyper-/Hypotonie und Diabetes mellitus (Fragen 6 und 10) verursachen oftmals keine spezifischen klinischen Symptome. Folglich werden diese Erkrankungen kaum oder gar nicht vom Patienten wahrgenommen und somit nicht adäquat bei der Befragung wiedergegeben. Die anderen erfragten Erkrankungen (Frage 5: Herzklappendefekt/herzchirurgische Eingriffe, Frage 9: Hirnblutung) sind eher selten und weisen daher eine eher geringe diskriminierende Aussagekraft auf. Die in den Fragen 2, 4 und 7 beschriebenen klinischen Symptome sind subjektiv und werden von den Patienten individuell wahrgenommen, wodurch eine Variation zwischen den einzelnen Personen möglich ist. Bei dem weiblichen Patientenkollektiv konnte in diesem Fall keine signifikante Korrelation gefunden werden.

Bildet man die oben genannten Gruppen „kardial“, „periphere Erkrankungen“ und „neurologisch“, ergeben sich signifikante Korrelationen zwischen den Gruppen „kardial“ und „neurologisch“ und der myokardialen [^{123}I]-MIBG-Aufnahme. Dies zeigt im Einklang mit dem Ergebnis der männlichen Patienten, dass die Schwerpunkte der vegetativen Beschwerden auf den jeweiligen Gruppen liegen. Die Gruppe „kardial“ befasst sich mit den Symptomen Atemnot, geschwollene Beine und Herzstolpern. Die Gruppe „neurologisch“ beinhaltet die

zwei Erkrankungen Schlaganfall und zerebrale Blutung. Da sowohl das Herz in Schlagkraft, Frequenz und Erregbarkeit, als auch die Gefäße und ihre Muskulatur sympathisch und parasympathisch innerviert sind, besteht hier ein möglicher Zusammenhang zum Ausmaß der vegetativen Dysfunktion.

Bei der Separierung des Patientenkollektivs bezüglich des Alters fand sich lediglich eine signifikante Korrelation von Frage 8 bei den Patienten ≤ 64 Jahre mit dem Ergebnis der [^{123}I]-MIBG-Szintigraphie.

5.3.3 Autonome Testung

In unserer Studie fanden wir ebenfalls signifikante Korrelationen zwischen dem Ergebnis der [^{123}I]-MIBG-Szintigraphie und vor allem dem Gesamtergebnis der autonomen Testung und dem Ewing-Orthostase-Test. Bei dem männlichen Patientenkollektiv fand sich ebenfalls eine signifikante Korrelation zwischen dem Ergebnis der [^{123}I]-MIBG-Szintigraphie und der Respiratorischen Sinusarrhythmie.

Der Ewing-Orthostase-Test quantifiziert die kardiale parasympathische und sympathische noradrenerge Funktion.

Diese signifikanten Korrelationen zeigen, dass die Dichte der postganglionären noradrenergen myokardialen Neuronen, wie sie in der [^{123}I]-MIBG-Szintigraphie bildlich dargestellt wird, die Funktion des sympathischen Nervensystems widerspiegelt. Dieses Ergebnis stimmt mit den Ergebnissen früherer Studien [24,71] überein.

5.4 Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Studie - ergänzend zu bisherigen Forschungsergebnissen - folgende Ergebnisse:

- Es fanden sich zahlreiche signifikante Korrelationen zwischen einzelnen Fragen und Gesamtergebnis des SCOPA-AUT-Fragebogens versus myokardiale MIBG-Aufnahme, insbesondere bei den männlichen Patienten.
- Auch die Befunde der standardisierten vegetativen Anamnese korrelierten mit der MIBG-Szintigraphie bei den männlichen Patienten, nicht aber bei den weiblichen Patienten.
- Die Korrelation der autonomen Testung mit dem Ergebnis der [^{123}I]-MIBG-Szintigraphie zeigte abermals einen Schwerpunkt auf dem Kollektiv der Männer. Signifikante Korrelationen ergaben sich mit dem Gesamtergebnis der autonomen Testung und dem Ewing-Orthostase-Test, welcher den parasympathischen und sympathisch noradrenergen Anteil des vegetativen Nervensystems widerspiegelt.

Die geschlechterspezifischen Unterschiede sind unklar und bieten eine Grundlage für weitere Forschungsschwerpunkte. Eine Ursache dieser Unterschiede kann die niedrige Fallzahl an Probanden sein, die in diese Studie eingeschlossen wurden. Bei einem doppelt so großen Patientenkollektiv wie bei Berganzo et al. [6] hätte eine Separation in Männer und Frauen eventuell noch mehr Zusammenhänge hervorgebracht.

Die Krankheitsdauer der untersuchten Patienten wurde in dieser Studie nicht berücksichtigt. Eine Staffelung der Patienten nach gleicher Krankheitsdauer wäre ein weiteres Kriterium für zukünftige Studien.

Ein weiterer Störfaktor könnten die Fragen des SCOPA-AUT-Fragebogens und der standardisierten vegetativen Anamnese sein. Durch ihren Multiple-Choice-Charakter und den dargebotenen vier beziehungsweise fünf Antwortmöglichkeiten unterliegt die Einschätzung der Patienten subjektiven Kriterien. Eine Einschränkung auf drei Antwortmöglichkeiten, wie zum Beispiel „nie“, „manchmal/regelmäßig“ und „immer“ wäre eine mögliche Option zur Optimierung der Fragen, würde aber die Möglichkeit einer Graduierung der Symptome einschränken.

Die zitierten Studien und unsere eigene Studie zeigen, dass die Zusammenhänge zwischen den Befunden der [¹²³I]-MIBG-Szintigraphie und der klinischen Symptomatologie beim Morbus Parkinson noch immer nicht komplett erforscht ist. Hier bestehen weiterhin offene Fragen. Ein Fortschritt in der Erforschung der Symptome und deren Früherkennung führt möglicherweise zu einer schnelleren und besseren Behandlung. Durch diese frühzeitige Behandlung kann eventuell der Leidensdruck der am idiopathischen Parkinson-Syndrom erkrankten Patienten reduziert und deren Lebensqualität im Alltag verbessert werden.

6. Literaturverzeichnis

- 1) Asahina M, Vichayanrat E, Low DA et al (2013) Autonomic dysfunction in parkinsonian disorders: assessment and pathophysiology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84(6): 674-680
- 2) Asenbaum S (2009) Rezeptorszintigraphie in der Neurologie. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 10: 48-54
- 3) Becker G (2003) Methoden zur Frühdiagnose des Morbus Parkinson *Nervenarzt* 74 Suppl 1:S7–S11
- 4) Becker G, Müller A, Braune S, et al. (2002) Early diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol* 249 Suppl 3: III/40-48
- 5) Benamer HT, Patterson J, Grosset DG (2000) Accurate Differentiation of Parkinsonism and Essential Tremor Using Visual Assessment of [123I]-FP-CIT SPECT: Imaging The [123I]-FP-CIT Study Group. *Mov Disord* 15:503-510
- 6) Berganzo K, Tijero B, Somme JH, Llorens V et al. (2012) SCOPA-AUT scale in different parkinsonisms and its correlation with (123) I-MIBG cardiac scintigraphy. *Parkinsonism Relat Disord* 18:45-48
- 7) Betriebsanleitung FAN®-Gerät Typ FAN 3.2 pro der Firma Schwarzer (2000)
- 8) Bonuccelli U, Lucetti C, Del Dotto P, Ceravolo R, Gambaccini G, Bernardini S, Rossi G, Piaggese A (2003) Orthostatic Hypotension in De Novo Parkinson Disease. *Neurology* 60:1400-1404
- 9) Braune S (2001) The role of cardiac metaiodobenzylguanidine uptake in the differential diagnosis of parkinsonian syndromes. *Clin Auton Res* 11:351-355
- 10) Charcot J-M 1872. De la paralysie agitante. In *Oeuvres Complètes* (t 1) *Leçons sur les maladies du système nerveux*, pp. 155–188 A Delahaye, Paris: [In English: Charcot J-M. 1877. On Parkinson's disease. In *Lectures on diseases of the nervous system delivered at the Salpêtrière* (transl. Sigerson G), pp. 129–156. New Sydenham Society, London.]
- 11) Courbon F, Brefel-Courbon C, Thalamas C, Alibelli MJ, Berry I, Montastruc JL, Rascol O, Senard JM (2003) Cardiac MIBG Scintigraphy Is a Sensitive Tool for Detecting Cardiac Sympathetic Denervation in Parkinson's Disease. *Movement Disorders* 18(8):890-897

- 12) Damian A, Adler CH, Hentz JG et al. (2012) Autonomic function, as self-reported on the SCOPA-autonomic questionnaire, is normal in essential tremor but not in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 18(10):1089-1093
- 13) Del Tredici K, Jost WH (2012) Gastrointestinale Störungen beim idiopathischen Parkinson-Syndrom. *Nervenarzt* 83(10): 1282-1291
- 14) Dissanayaka NN, Sellbach A, Matheson S et al. (2010) Anxiety Disorders in Parkinson's Disease: Prevalence and Risk Factors. *Movement Disorders* Vol. 25 No. 7: 838-845
- 15) D'Amolio M, Ragonese P, Morgante L et al. (2006) Long-term survival of Parkinson's disease: a population-based study. *J Neurol* 253:33-37
- 16) Elbaz A, Bower JH, Peterson BJ et al. (2003) Survival study of Parkinson disease in Olmsted County, Minnesota. *Arch Neurol* 60:91-96
- 17) Ewing DJ, Clarke BF (1986) Autonomic Neurography: its Diagnosis and Prognosis. *Clinics in Endocrinology and Metabolism* Vol.15 No.4:855-888
- 18) Ewing DJ, Hume L, Campbell W, Murray A, Neilson JF and Clarke BF (1980) Autonomic mechanisms in the initial heart rate response to standing. *Journal of Applied Physiology* 49:809-814
- 19) Fahn S, Elton RL and members of the UPDRS Development Committee (1987) Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M (eds) *Recent developments in Parkinson's disease*. Macmillan Healthcare Information, Florham Park, NJ: 153-163
- 20) Forjaz MJ, Ayala A, Rodriguez-Blazquez C et al. (2010) Assessing autonomic symptoms of Parkinson's disease with the SCOPA-AUT: a new perspective from Rasch analysis. *Eur J Neurol* 17:273-279
- 21) Friedman JH (2010) Parkinson's disease psychosis 2010: a review article. *Parkinsonism Relat Disord* 16: 553-560
- 22) Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P et al (2007) Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, Format, and Clinimetric Testing Plan. *Mov Disord* 22: 41-47
- 23) Haeghele-Link S, Claus D, Dücker S, Vogt T and Birklein F (2008) Evaluation of the Autonomic Nervous System Using the FAN® Device – Range of Normal and Examples of Abnormal. *The Open Neurology Journal* 2:12-19

- 24) Haensch CA, Lerch H, Jörg J et al. (2009) Cardiac denervation occurs independent of orthostatic hypotension and impaired heart rate variability in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 15:134-137
- 25) Hely MA, Reid WG, Adena MA et al (2008) The Sidney multicenter study of Parkinson's disease: The inevitability of dementia at 20 years. *Movement Disorders* 23: 837-844
- 26) Hirayama M, Hakusui S, Koike Y et al. (1995) A scintigraphical qualitative analysis of peripheral vascular sympathetic function with meta-[123I]iodobenzylguanidine in neurological patients with autonomic failure. *J Auton Nerv Syst* 53:230-234
- 27) Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L et al (1992) Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55: 181-184
- 28) Hughes AJ, Lees AJ, Stern GM (1991) Challenge tests to predict the dopaminergic response in untreated Parkinson's disease. *Neurology* 41(11): 1723-1725
- 29) Hughes TA, Ross HF, Musa S et al. (2000) A 10-years study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 54: 1596-1602
- 30) Jankovic J, Kapadia AS (2001) Functional decline in Parkinson disease. *Arch Neurol* 58:1611-1615
- 31) Jost WH (2013) Urological problems in Parkinson's Disease: clinical aspects. *J Neurol Transm* 120: 587-591
- 32) Kalf JG, de Swart BJ, Borm GF et al (2009) Prevalence and definition of drooling in Parkinson's disease: a systematic review. *J Neurol* 256(9): 1391-1396
- 33) Kashihara K, Ohno M, Katsu Y (2005) Psychoses in patients with Parkinson's disease; their frequency, phenomenology, and clinical correlates. *Rinsho Shinkeigaku* 45:1-5
- 34) Kaufmann H, (1995) Investigation of Autonomic Cardiovascular Dysfunction. In: Korczyn A (ed) *Handbook of Autonomic Nervous System Dysfunction*. Marcel Dekker Inc, New York, pp 427-468
- 35) Kim JS, Lee KS, Song IU et al. (2008) Cardiac sympathetic denervation is correlated with Parkinsonian midline motor symptoms. *J Neurol Sci* 270:122-126
- 36) Kim JS, Shim YS, Song IU et al. (2009) Cardiac sympathetic denervation and its association with cognitive deficits in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 15(9):706-708

- 37) Kitayama M, Wada-Isoe K, Irizawa Y et al. (2008) Association of visual hallucinations with reduction of MIBG cardiac uptake in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 264(1-2):22-26
- 38) *Klinische Neurologie*, Peter Berlit, 3. Auflage 2011: 967-968
- 39) Lenska-Mieciek M, Derecka-Charzynska I, Fiszer U et al. (2011) Syncope and autonomic cardiovascular dysfunction in Parkinson disease. *Neurol Neurochir Pol* 45:335-341
- 40) Levy G, Tang MX, Louis ED et al. (2002) The association of incident dementia with mortality in PD. *Neurology* 59:1708-1713
- 41) Looga R (2005) The Valsalva manoeuvre – cardiovascular effects and performance technique: a critical review. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 147:39-49
- 42) Magerkurth C, Schnitzer R, Braune S (2005) Symptoms of autonomic failure in Parkinson's disease: prevalence and impact on daily life. *Clin Auton Res* 15: 76-82
- 43) Manabe Y, Fujii D, Kono S et al. (2011) Systemic blood pressure profile correlates with cardiac 123I-MIBG uptake in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 307:153-156
- 44) Martin R, Manzanares R, Molto JM, Canet T, Ruiz C, Matias-Guiu J (1993) Cardiovascular reflexes in Parkinson disease. *J Neurol Sci* 14:437-442
- 45) Matsui H, Nishinaka K, Oda M et al. (2006) Does cardiac metaiodobenzylguanidine (MIBG) uptake in Parkinson's disease correlate with major autonomic symptoms? *Parkinsonism Relat Disord* 12:284-288
- 46) Meco G, Pratesi L, Bonifati V (1991) Cardiovascular reflexes and autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Neurology* 238:195-199
- 47) Nagayama H, Hamamoto M, Ueda M et al. (2005) Reliability of MIBG myocardial scintigraphy in the diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:249-251
- 48) Nakajo M, Shapiro B, Copp J, Kalff V, Gross MD, Sisson JC, Beierwaltes WH (1983) The Normal and Abnormal Distribution of the Adrenomedullary Imaging Agent m-[I-131]Iodobenzylguanidine (I-131 MIBG) in Man: Evaluation by Scintigraphy. *Journal of Nuclear Medicine* 24:672-682
- 49) Nakamura T, Hirayama M, Hara T et al. (2011) Does cardiovascular autonomic dysfunction contribute to fatigue in Parkinson's disease? *Mov Disord* 26:1869-1874

- 50) Nomura T, Inoue Y, Högl B et al. (2010) Relationship between (123)I-MIBG scintigrams and REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 16:683-685
- 51) Oka H, Toyoda C, Yogo M et al. (2010) Olfactory dysfunction and cardiovascular dysautonomia in Parkinson's disease. *J Neurol* 257:969-976
- 52) Oka H, Yoshioka M, Onouchi K et al. (2007) Impaired cardiovascular autonomic function in Parkinson's disease with visual hallucinations. *Mov Disord* 22:1510-1514
- 53) Oka H, Yoshioka M, Onouchi K, Morita M, Mochio S, Suzuki M, Hirai T, Ito Y and Inoue K (2007) Characteristics of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Brain* 130:2425-2432
- 54) Orimo S, Ozawa E, Nakade S et al. (1999) (123)I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67:189-194
- 55) Padovani A, Costanzi C, Gilberti N et al. (2006) Parkinson's disease and dementia. *Neurol Sci* 27: 40-43
- 56) Papatsoris AG, Deliveliotis C, Singer C et al (2006) Erectile Dysfunction in Parkinson's disease. *Urology* 67(3): 447-451
- 57) Parkinson J (1817) *An essay on the shaking palsy*. London: Sherwood, Neely and Jones
- 58) Rajput AH, Rozdilsky B, Ang L (1991) Occurrence of resting tremor in Parkinson's disease. *Neurology* 41:1298-1299
- 59) Ramaker C, Marinus J, Stiggelbout AM et al (2002) Systematic Evaluation of Rating Scales for Impairment and Disability in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 17: 867-876
- 60) Ravits JM (1997) AAEM minimonograph #48: autonomic nervous system testing. *Muscle Nerve* 20(8):919-937
- 61) Reijnders JS, Ehrt U, Weber WE et al (2008) A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 23: 183-189; quiz 313
- 62) Remy P, Doder M, Lees A et al. (2005) Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain* 128: 1314-1322
- 63) Riedel O, Klotsche J, Spottke A et al. (2008) Cognitive impairment in 873 patients with idiopathic Parkinson's disease. Results from the German Study on Epidemiology of Parkinson's Disease with Dementia (GEPAD). *Journal of Neurology* 255: 255-264

- 64) Riedel O, Klotsche J, Spottke A et al. (2010) Frequency of dementia, depression and other neuropsychiatric symptoms in 1449 outpatients with Parkinson's disease. *J Neurol* 257: 1073-1082
- 65) Riley DE, Chelimsky TC (2003) Autonomic nervous system testing may not distinguish multiple system atrophy from Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:56-60
- 66) Rodriguez-Blazquez C, Forjaz MJ, Frades-Payo B et al. (2010) Independent validation of the scales for outcomes in Parkinson's disease-autonomic (SCOPA-AUT). *Eur J Neurol* 17:194-201
- 67) Saiki S, Hirose G, Sakai K, et al. (2004) Cardiac 123I-MIBG scintigraphy can assess the disease severity and phenotype of PD. *J Neurol Sci* 220(1-2):105-111
- 68) Sakakibara R, Shinotoh H, Uchiyama T et al (2001) Questionnaire-based assessment of pelvic organ dysfunction in Parkinson's disease. *Autonomic Neuroscience: basic and clinical* 92: 76-85
- 69) Satoh A, Serita T, Tsujihata M (1997) Total defect of metaiodobenzylguanidine (MIBG) imaging on heart in Parkinson's disease: assessment of cardiac sympathetic denervation. *Nihon Rinsho* 55:202-206
- 70) Sawada H, Oeda T, Yamamoto K et al. (2009) Diagnostic accuracy of cardiac metaiodobenzylguanidine scintigraphy in Parkinson disease. *Eur J Neurol* 16:174-182
- 71) Shibata M, Morita Y, Shimizu T et al. (2009) Cardiac parasympathetic dysfunction concurrent with cardiac sympathetic denervation in Parkinson's diseases. *J Neurol Sci* 276:79-83
- 72) Spiegel J (2010) Diagnostic and Pathophysiological Impact of Myocardial MIBG Scintigraphy in Parkinson's Disease. *Parkinson's Disease Volume 2010 Article ID* 295346
- 73) Spiegel J, Hellwig D, Farmakis G et al. (2007) Myocardial sympathetic degeneration correlates with clinical phenotype of Parkinson's disease. *Mov Disord* 22:1004-1008
- 74) Spiegel J, Hellwig D, Samnick S et al (2007) Striatal FP-CIT uptake differs in the subtypes of early Parkinson' disease. *J Neural Transm* 114: 331-335
- 75) Spiegel J, Möllers MO, Jost WH et al (2005) FP-CIT and MIBG Scintigraphy in Early Parkinson's Disease. *Mov Disord* 20(5): 552-561

- 76) Taki J, Nakajima K, Hwang EH et al. (2000) Peripheral sympathetic dysfunction in patients with Parkinson's disease without autonomic failure is heart selective and disease specific. *Eur J Nucl Med* 27:566-573
- 77) Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ et al. (2010) Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 33(10):2285-2293
- 78) Tolosa E, Wenning G, Poewe W (2006) The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 5: 75-86
- 79) Verbaan D, Marinus J, Visser M et al (2007) Patient-reported autonomic symptoms in Parkinson's disease. *Neurology* 69(4): 333-341
- 80) Visser M, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten JJ (2004) Assessment of Autonomic Dysfunction in Parkinson's Disease: The SCOPA-AUT. *Movement Disorders* 19:1306-1312
- 81) Weimer LH (2010) Autonomic testing: common techniques and clinical applications. *Neurologist* 16(4):215-222
- 82) Yamamoto T, Tamura N (2012) Autonomic features in Parkinson disease. *Brain Nerve* 64(4): 394-402
- 83) Yoshita M (1998) Differentiation of idiopathic Parkinson's disease from striatonigral degeneration and progressive supranuclear palsy using iodine-123 meta-iodobenzylguanidine myocardial scintigraphy. *J Neurol Sci* 155:60-67
- 84) Zhang Y, Dawson VL, Dawson TM (2000) Oxidative Stress and Genetics in the Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Neurobiol Dis* 7(4):240-50

7. Abkürzungsverzeichnis

IPD = idiopathic Parkinson's disease

IPS = idiopathisches Parkinson-Syndrom

H/M ratio = heart-to-mediastinum ratio

MIBG = meta-iodo-benzyl-guanidine

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:

MIBG-Szintigraphie bei einem Gesunden, 64 Jahre. Anterior-posteriore Ansicht. Vier Stunden nach intravenöser Applikation des [^{123}I]-MIBG zeigt sich eine intensive myokardiale MIBG-Aufnahme (Schwarzer Pfeil). Quelle: Spiegel et al (2010)

Abbildung 2:

MIBG-Szintigraphie bei einem Patienten mit Morbus Parkinson, 62 Jahre, Tremordominanz-Typ, Hoehn & Yahr Stadium I. Die MIBG-Aufnahme ist deutlich sichtbar, aber pathologisch vermindert (Schwarzer Pfeil). Quelle: Spiegel et al. (2010)

Abbildung 3:

MIBG-Szintigraphie bei einem mit Morbus Parkinson, 65 Jahre, akinetisch-rigider Typ, Hoehn & Yahr Stadium I. Es ist kaum eine myokardiale MIBG-Aufnahme zu sehen (Schwarzer Pfeil). Quelle: Spiegel et al, 2010

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:

Patienten mit Morbus Parkinson, welche an der Studie teilnahmen. H&Y = Hoehn und Yahr-Stadium (Hoehn und Yahr 1967), MIBG = MIBG-Szintigraphie, H/M ratio = heart-to-mediastinum ratio.

Tabelle 2:

Ergebnisse des SCOPA-AUT Fragebogens; n = 47. Die maximal erreichbare Punktzahl beträgt 64. Je höher die Punktzahl umso stärker ausgeprägt sind die klinischen Symptome. Eine Punktzahl von 0 bedeutet „keine Symptome“.

Tabelle 3:

Ergebnisse des Fragebogens der vegetativen Anamnese; n = 47. Die maximal erreichbare Punktzahl beträgt 24. Je höher die Punktzahl, umso stärker ausgeprägt ist die Symptomatik.

Tabelle 4:

Ergebnisse der autonomen Testung; n = 44. Die maximal erreichbare Punktzahl beträgt 6. Es wurden maximal 2 Punkte pro Test vergeben. Je höher die Punktzahl umso stärker ausgeprägt die Symptomatik.

Tabelle 5:

Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie mit dem Gesamtergebnis des SCOPA-AUT-Fragebogens und den Einzelitems; n = 47. In der linken Spalte sind die jeweiligen Korrelationen aufgelistet. Die mittlere und rechte Spalte enthalten den Korrelationskoeffizienten und den p-Wert. Als signifikant gelten Korrelationen mit einem $p < 0,05$ (rot markiert). Als nahezu signifikant gelten Korrelationen mit einem $p < 0,1$ (grün markiert).

Tabelle 6:

Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie mit dem Gesamtergebnis der vegetativen Anamnese und den Einzeltimes; $n = 47$. Als signifikant gelten Korrelationen mit einem $p < 0,05$. Als nahezu signifikant gelten Korrelationen mit einem $p < 0,1$.

Tabelle 7:

Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie mit dem Gesamtergebnis der autonomen Testung und den einzelnen Tests; $n = 44$. Als signifikant gelten Korrelationen mit einem $p < 0,05$. Als nahezu signifikant gelten Korrelationen mit einem $p < 0,1$.

Tabelle 8:

Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie der weiblichen Patientinnen mit dem Gesamtergebnis des SCOPA-AUT Fragebogens und den Einzeltimes; $n = 20$. Als signifikant gelten Korrelationen mit einem $p < 0,05$. Als nahezu signifikant gelten Korrelationen mit einem $p < 0,1$.

Tabelle 9:

Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie der weiblichen Patientinnen mit dem Gesamtergebnis der vegetativen Anamnese und den Einzeltimes; $n = 20$. Als signifikant gelten Korrelationen mit einem $p < 0,05$. Als nahezu signifikant gelten Korrelationen mit einem $p < 0,1$.

Tabelle 10:

Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie der weiblichen Patientinnen mit dem Gesamtergebnis der autonomen Testung und den einzelnen Tests; $n = 18$. Als signifikant gelten Korrelationen mit einem $p < 0,05$. Als nahezu signifikant gelten Korrelationen mit einem $p < 0,1$.

Tabelle 11:

Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie der männlichen Patienten mit dem Gesamtergebnis des SCOPA-AUT Fragebogens und den Einzelitems; $n = 27$. Als signifikant gelten Korrelationen mit einem $p < 0,05$. Als nahezu signifikant gelten Korrelationen mit einem $p < 0,1$.

Tabelle 12:

Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie der männlichen Patienten mit dem Gesamtergebnis der vegetativen Anamnese und den Einzeltimes; $n = 27$. Als signifikant gelten Korrelationen mit einem $p < 0,05$. Als nahezu signifikant gelten Korrelationen mit einem $p < 0,1$.

Tabelle 13:

Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie der männlichen Patienten mit dem Gesamtergebnis der autonomen Testung und den einzelnen Tests; $n = 26$. Als signifikant gelten Korrelationen mit einem $p < 0,05$. Als nahezu signifikant gelten Korrelationen mit einem $p < 0,1$.

Tabelle 14:

Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie der Patienten ≤ 64 Jahre mit dem Gesamtergebnis des SCOPA-AUT Fragebogens und den Einzeltimes; $n = 23$. Als signifikant gelten Korrelationen mit einem $p < 0,05$. Als nahezu signifikant gelten Korrelationen mit einem $p < 0,1$.

Tabelle 15:

Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie der Patienten ≤ 64 Jahre mit dem Gesamtergebnis der vegetativen Anamnese und den Einzeltimes; $n = 23$. Als signifikant gelten Korrelationen mit einem $p < 0,05$. Als nahezu signifikant gelten Korrelationen mit einem $p < 0,1$.

Tabelle 16:

Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie der Patienten ≤ 64 Jahre mit dem Gesamtergebnis der autonomen Testung und den einzelnen Tests; $n = 22$. Als signifikant gelten Korrelationen mit einem $p < 0,05$. Als nahezu signifikant gelten Korrelationen mit einem $p < 0,1$.

Tabelle 17:

Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie der Patienten ≥ 65 Jahre mit dem Gesamtergebnis des SCOPA-AUT Fragebogens und den Einzeltimes; $n = 24$. Als signifikant gelten Korrelationen mit einem $p < 0,05$. Als nahezu signifikant gelten Korrelationen mit einem $p < 0,1$.

Tabelle 18:

Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie der Patienten ≥ 65 Jahre mit dem Gesamtergebnis der vegetativen Anamnese und den Einzeltimes; $n = 24$. Als signifikant gelten Korrelationen mit einem $p < 0,05$. Als nahezu signifikant gelten Korrelationen mit einem $p < 0,1$.

Tabelle 19:

Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie der Patienten ≥ 65 Jahre mit dem Gesamtergebnis der autonomen Testung und den einzelnen Tests; $n = 22$. Als signifikant gelten Korrelationen mit einem $p < 0,05$. Als nahezu signifikant gelten Korrelationen mit einem $p < 0,1$.

Tabelle 20:

Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie des Gesamtkollektivs mit dem Ergebnis der vegetativen Anamnese unterteilt in Gruppen; $n = 47$. Als signifikant gelten Korrelationen mit einem $p < 0,05$, als nahezu signifikant Korrelationen mit einem $p < 0,1$.

Tabelle 21:

Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie der männlichen Patienten mit dem Ergebnis der vegetativen Anamnese unterteilt in Gruppen; $n = 27$. Als signifikant gelten Korrelationen mit einem $p < 0,05$. Als nahezu signifikant gelten Korrelationen mit einem $p < 0,1$.

Tabelle 22:

Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie der weiblichen Patientinnen mit dem Ergebnis der vegetativen Anamnese unterteilt in Gruppen; $n = 20$. Als signifikant gelten Korrelationen mit einem $p < 0,05$. Als nahezu signifikant gelten Korrelationen mit einem $p < 0,1$.

10. Publikationen

- 1) Guidez D, Behnke S, Halmer R, Dillmann U, Faßbender K, Kirsch CM, Hellwig D, Spiegel J (2014) Is reduced myocardial sympathetic innervation associated with clinical symptoms of autonomic impairment in idiopathic Parkinson's disease? J Neurol 261(1):45-51
- 2) Behnke S, Runkel A, Kassir HA, Ortmann M, Guidez D, Dillmann U, Fassbender K, Spiegel J (2013) Long-term course of substantia nigra hyperechogenicity in Parkinson's disease. Mov Disord 28(4):455-459

11. Anhang

11.1 SCOPA-AUT-Fragebogen

SCOPA-AUT Fragebogen

Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Autonomic questionnaire



Verschlüsselung:

*Sehr geehrte/r Studienteilnehmer/in,
im Rahmen dieses Fragebogens sollen vegetative Symptome, die mit dem Morbus Parkinson einhergehen, erfasst werden. Das vegetative Nervensystem steuert eine Vielzahl von Funktionen, welche grob als automatisch ablaufende, innerkörperliche Vorgänge bezeichnet werden können. Diese können vom Menschen nicht direkt beeinflusst werden.*

Die Antwortmöglichkeiten lauten für alle Fragen: nie, manchmal, regelmäßig, immer. Bei einigen Fragen sind zusätzliche Antwortmöglichkeiten angegeben. Die Fragen, welche sich auf die Medikation beziehen, sind mit Ja oder Nein zu beantworten.

1. Hatten Sie im vergangenen Monat Schluckbeschwerden oder Würgereiz?

- ☐ nie ☐ manchmal ☐ regelmäßig ☐ immer

2. Lief Ihnen im vergangenen Monat Speichel aus dem Mund?

- ☐ nie ☐ manchmal ☐ regelmäßig ☐ immer

3. Konnten Sie im vergangenen Monat das Essen nicht herunterschlucken?

- ☐ nie ☐ manchmal ☐ regelmäßig ☐ immer

4. Hatten Sie im vergangenen Monat während des Essens ein rasches Völlegefühl?

- ☐ nie ☐ manchmal ☐ regelmäßig ☐ immer

5. Verstopfung beruht auf einer verminderten Darmfunktion, hierunter hat man zweimal oder weniger pro Woche Stuhlgang. Hatten Sie im vergangenen Monat Probleme mit Verstopfung?

- ☐ nie ☐ manchmal ☐ regelmäßig ☐ immer

6. Mussten Sie im vergangenen Monat beim Stuhlgang stark pressen?

- ☐ nie ☐ manchmal ☐ regelmäßig ☐ immer

7. Hatten Sie im vergangenen Monat unwillkürlichen Stuhlabgang?

- ☐ nie ☐ manchmal ☐ regelmäßig ☐ immer

8. Hatten Sie im vergangenen Monat Schwierigkeiten, den Urin zu halten? (Extra: Gebrauch eines Blasenkatheters)

- ☐ nie ☐ manchmal ☐ regelmäßig ☐ immer

9. Hatten Sie im vergangenen Monat unwillkürlichen Urinabgang? (Extra: Gebrauch eines Blasenkatheters)

- ☐ nie ☐ manchmal ☐ regelmäßig ☐ immer

10. Hatten Sie im vergangenen Monat nach dem Wasserlassen das Gefühl, die Blase sei nicht komplett leer? (Extra: Gebrauch eines Blasenkatheters)

- ☐ nie ☐ manchmal ☐ regelmäßig ☐ immer

11. War im vergangenen Monat der Urinstrahl schwach? (Extra: Gebrauch eines Blasenkatheters)

- ☐ nie ☐ manchmal ☐ regelmäßig ☐ immer

12. Mussten Sie im vergangenen Monat innerhalb von 2 Stunden nach dem letzten Wasserlassen erneut Wasser lassen? (Extra: Gebrauch eines Blasenkatheters)

- ☐ nie ☐ manchmal ☐ regelmäßig ☐ immer

13. Mussten Sie im vergangenen Monat nachts Wasser lassen? (Extra: Gebrauch eines Blasenkatheters)

- ☐ nie ☐ manchmal ☐ regelmäßig ☐ immer

14. Hatten Sie im vergangenen Monat beim Aufstehen ein Leeregefühl im Kopf oder Schwindelgefühl, eine Sehschwäche / Unscharfsehen oder das Gefühl, nicht mehr klar denken zu können?

- ☐ nie ☐ manchmal ☐ regelmäßig ☐ immer

15. Bekamen Sie im vergangenen Monat ein Leeregefühl im Kopf oder ein Schwindelgefühl, wenn Sie einige Zeit standen?

- ☐ nie ☐ manchmal ☐ regelmäßig ☐ immer

16. Wurden Sie in den vergangenen 6 Monaten ohnmächtig?

- ☐ nie ☐ manchmal ☐ regelmäßig ☐ immer

17. Hatten Sie im vergangenen Monat tagsüber stark geschwitzt?

- ☐ nie ☐ manchmal ☐ regelmäßig ☐ immer

18. Hatten Sie im vergangenen Monat nachts stark geschwitzt?

- ☐ nie ☐ manchmal ☐ regelmäßig ☐ immer

19. Waren im vergangenen Monat Ihre Augen überempfindlich gegenüber hellem Licht?

- ☐ nie ☐ manchmal ☐ regelmäßig ☐ immer

20. Wie oft waren Sie im vergangenen Monat kälteempfindlich?

- ☐ nie ☐ manchmal ☐ regelmäßig ☐ immer

21. Wie oft waren Sie im vergangenen Monat wärmeempfindlich?

- ☐ nie ☐ manchmal ☐ regelmäßig ☐ immer

22. Hatten Sie im vergangenen Monat Medikamente eingenommen für:
a. Verstopfung? b. Blasenprobleme? c. Blutdruck? d. andere Symptome

- ☐ ja: _____
☐ nein

11.2 Standardisierte vegetative Anamnese

Vegetative Anamnese



Verschlüsselung:

1. Ist bei Ihnen eine Herzerkrankung bekannt?

- ☐ ja Welche? _____
- ☐ nein

2. Hatten Sie bei starker Belastung, leichter Belastung oder in Ruhe Atemnot oder Brustschmerz (Druckgefühl unter dem Brustbein)?

- ☐ nie ☐ selten ☐ manchmal ☐ regelmäßig ☐ immer

3. Waren Ihre Beine die letzte Zeit dicker als normal bzw. haben Ihre Strümpfe ihren Unterschenkel eingeschnürt?

- ☐ nie ☐ selten ☐ manchmal ☐ regelmäßig ☐ immer

4. Hatten Sie das Gefühl, Ihr Herz würde stolpern?

- ☐ nie ☐ selten ☐ manchmal ☐ regelmäßig ☐ immer

5. Haben Sie eine Fehlfunktion einer Herzklappe oder sogar schon eine OP hinter sich?

- ☐ ja Welche Herzklappe? _____ Wann? _____
- ☐ nein

6. Haben Sie Probleme mit dem Blutdruck? Zu hoch, zu tief?

- ☐ nie ☐ selten ☐ manchmal ☐ regelmäßig ☐ immer

7. Haben Sie Schmerzen in den Beinen, vor allem bei längeren Gehstrecken?

- ☐ ja Nach wie vielen Metern? _____
- ☐ nein

8. Hatten Sie schon einmal einen Schlaganfall oder eine Verengung eines Hirngefäßes?

- ☐ ja Wann? _____
- ☐ nein

9. Hatten Sie jemals eine Hirnblutung?

- ☐ ja Wann? _____
- ☐ nein

10. Sind Sie Diabetiker/-in?

- ☐ ja ☐ nein

11. Nehmen Sie zur Zeit Medikamente ein?

- ☐ ja Welche? _____
- Seit wann? _____
- ☐ nein

11.3 Klinisch-diagnostische Kriterien der UK (United Kingdom) Parkinson's Disease Society Brain Bank

Schritt 1: Diagnose des Parkinson-Syndroms

Bradykinese und mindestens eines der folgenden Symptome:

- Muskuläre Rigidität
- 4-6 Hz Ruhetremor
- Posturale Instabilität die nicht primär visuell, vestibulär, zerebellär oder durch propriozeptive Dysfunktion ausgelöst wird

Schritt 2: Symptome die einen Morbus Parkinson als Ursache für das Parkinson-Syndrom ausschließen

- In der Vorgeschichte rezidivierende Schlaganfälle mit schrittweiser Zunahme der Parkinson-Symptomatik
- In der Vorgeschichte wiederholte Kopfverletzungen
- In der Vorgeschichte eine klar diagnostizierte Enzephalitis
- Neuroleptische Behandlung bei Beginn der Symptome
- >1 betroffener Verwandter
- Anhaltende Remission
- Strikt unilaterale Symptome nach drei Jahren
- Supranukleäre Blickparese
- Zerebelläre Symptome
- Frühe schwere autonome Beeinträchtigung
- Frühe schwere Demenz mit Störungen von Gedächtnis und Sprache
- Positives Babinski-Zeichen
- Vorhandensein eines Gehirntumors oder eines kommunizierenden Hydrozephalus in

der computertomographischen Bildgebung

- Fehlendes Ansprechen auf eine große Dosis Levodopa (sofern eine Malabsorption ausgeschlossen ist)
- MPTP (1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin)-Exposition

Schritt 3: Symptome die die Diagnose Morbus Parkinson unterstützen (es werden drei oder mehr benötigt zur sicheren Diagnose des Morbus Parkinson)

- Unilateraler Symptombeginn
- Auftreten eines Ruhetremors
- Progression der Erkrankung
- Persistierende Asymmetrie, die am Meisten die Seite des Symptombeginns betrifft
- Exzellentes Ansprechen (70-100%) auf Levodopa
- Schwere Levodopa-induzierte choreatische Hyperkinesien
- Ansprechen auf Levodopa für ≥ 5 Jahre
- Klinischer Verlauf ≥ 10 Jahre

12. Danksagung

An oberster Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater und Betreuer Herrn Privatdozent Dr. med. Jörg Spiegel bedanken. Von Beginn an hat er mir durchgehend mit Rat und Tat zur Seite gestanden und mich stets mit seinen wertvollen Ratschlägen unterstützt. Ich konnte mich jederzeit mit allen Fragen an ihn wenden, welche er geduldig beantwortet hat. Unter anderem mit Hilfe seiner zahlreichen Anregungen und Verbesserungsvorschläge konnte ich diese Arbeit letztendlich zum Abschluss bringen.

Ebenso gilt mein Dank der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums des Saarlandes unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Klaus Faßbender. Durch die Bereitstellung der Räumlichkeiten und der elektronischen Geräte wurde mir die Datenerhebung erst ermöglicht.

Ein weiteres Dankeschön geht an das gesamte Team der Elektromyographie und der Neurologischen Ambulanz, die mich nicht nur im Umgang mit den Gerätschaften angelernt haben, sondern mich stets freundlich empfangen haben.

Großer Dank gebührt natürlich meinen Patienten, ohne deren Mitarbeit und Kooperation die Durchführung dieser Studie nicht möglich gewesen wäre. Vielen Dank für die Teilnahme, die mitgebrachte Zeit und die Bereitschaft den Fortschritt der Forschung zu unterstützen.

Da auch ich selbst hin und wieder Rückhalt brauche geht mein ganz besonderer Dank an meine wichtigsten Menschen.

Zu guter Letzt möchte ich mich von ganzem Herzen bei meinen Eltern bedanken, welche mich jahrelang durch Ihre Loyalität und Ihre Motivation zum Weitermachen animiert haben. Auch durch Ihre tatkräftige Unterstützung habe ich das notwendige Durchhaltevermögen entwickelt und mein Ziel nie aus den Augen verloren, wodurch diese Dissertation letztendlich erfolgreich zum Abschluss gebracht werden konnte.

Vielen Dank!

13. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Daniel Guidez

Geburtsdatum: [REDACTED]

Geburtsort: [REDACTED]

Anschrift: [REDACTED]
[REDACTED]

Telefon: [REDACTED]

Email: [REDACTED]

Staatsangehörigkeit: deutsch

Familienstand: [REDACTED]

Schulbildung:

1994 – 1998

Grundschule Schlossbergschule Blieskastel

1998 – 2007

Von der Leyen-Gymnasium Blieskastel

Abschluss: Abitur, Notendurchschnitt: [REDACTED]

Ausbildung:

07/2007 – 09/2007

*Ausbildung zum Rettungssanitäter beim
Deutschen Roten Kreuz Landesverband
Saarbrücken*

09/2007 – 09/2008

*Freiwilliges soziales Jahr im Rettungsdienst
als Rettungssanitäter beim Deutschen Roten
Kreuz Landesverband Saarbrücken;
Einsatzort: Kreisverband Sankt Ingbert*

Hochschulausbildung:

10/2008 – 09/2010

*Studium der Humanmedizin an der Bayrischen
Julius-Maximilians-Universität in Würzburg*

10/2010 – 11/2014

*Studium der Humanmedizin an der Universität
des Saarlandes Medizinische Fakultät Homburg
Abschluss: Staatsexamen*

Famulaturen:

08/2011 – 09/2011

*Famulatur im Klinikum Saarbrücken im
Bereich Kardiologie, Angiologie, Pulmologie*

09/2011 – 10/2011

*Famulatur im Thoraxzentrum Bezirk
Unterfranken, Thoraxchirurgie*

02/2012 – 03/2012

*Famulatur im Universitätsklinikum Homburg,
Neurologische Klinik*

08/2012 – 09/2012

*Famulatur in der Praxis Stefan Schegerer,
Facharzt für Allgemeinmedizin,
Palliativmedizin in Blieskastel*

Praktisches Jahr:

26.08.2013 – 15.12.2013

*Erstes Tertial des Praktischen Jahres im
Klinikum Saarbrücken in den Bereichen
Orthopädie und Unfallchirurgie, Allgemein-
und Viszeralchirurgie und Gefäßchirurgie*

16.12.2013 – 06.04.2014

*Zweites Tertial des Praktischen Jahres im
Klinikum Saarbrücken in den Bereichen
Zentrale Notaufnahme Innere Medizin,
Kardiologie/Angiologie/Pulmologie und
Gastroenterologie*

07.04.2014 – 27.07.2014

*Drittes Tertial des Praktischen Jahres in der
Praxis Stefan Schegerer, Facharzt für
Allgemeinmedizin, Palliativmedizin in
Blieskastel*